

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/32649 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 401/04**,
471/04, 495/04, 409/14, 417/04, 401/14, 211/58, 205/085,
A61K 31/4523, 31/454, 31/4545, A61P 9/14, 11/06, 37/08
// (C07D 471/04, 239:00, 221:00) (C07D 495/04, 333:00,
239:00)

88437 Maselheim-Sulmingen (DE). **BAUER, Eckhart**
[DE/DE]; Nickeleshalde 11, 88400 Biberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10463

(74) **Anwalt: LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim
GmbH, B Patente, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2000 (24.10.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 52 146.8 29. Oktober 1999 (29.10.1999) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
[DE/DE]; 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): RUDOLF, Klaus**
[DE/DE]; Öschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **EBER-
LEIN, Wolfgang** [DE/DE]; Obere Au 6, 88400 Biberach
(DE). **ENGEL, Wolfram** [DE/DE]; Mozartstrasse
13, 88400 Biberach (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE];
Freiherr-von-König-Strasse 6, 88447 Warthausen (DE).
HALLERMAYER, Gerhard [DE/DE]; Grüner Weg 8,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** ARYLALKANE, ARYLALKENE AND ARYL AZAALKANE, MEDICAMENTS CONTAINING SAID
COMPOUNDS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) **Bezeichnung:** ARYLALKANE, ARYLALKENE UND ARYL-AZAALKANE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE
ARZNEIMITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of general formula $R-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ wherein R, R^1 and Z^1-Z^3 are defined as in
Claim 1, the tautomers thereof, diastereomers thereof, enantiomers thereof, mixtures and salts thereof, especially the physiologically
compatible salts thereof with inorganic or organic acids and bases, exhibiting valuable pharmacological properties, especially CGRP
antagonistic properties. The invention also relates to medicaments containing the above-mentioned compounds, the use thereof and
method for the production thereof.

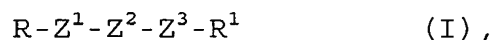
(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I) $R-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$ in der R, R^1
und Z^1 bis Z^3 wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und
deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche
wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere CGRP-antagonistische Eigenschaften, diese Verbindungen ent-
haltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.



WO 01/32649 A1

Arylalkane, Arylalkene und Aryl-azaalkane, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

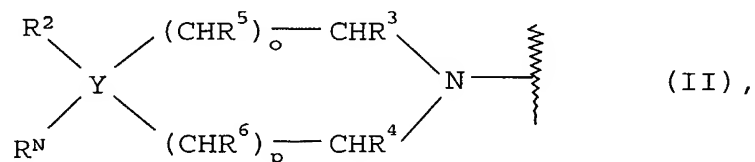
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

R die H₂N-Gruppe oder den Rest der Formel



in dem

o die Zahl 1 oder, sofern Y kein Stickstoffatom bedeutet, auch die Zahl 0,

- 2 -

p die Zahl 1 oder, sofern Y kein Stickstoffatom bedeutet, auch die Zahl 0,

Y das Kohlenstoffatom oder, sofern Y nicht mit einem Heteroatom verknüpft ist, auch das Stickstoffatom,

R² ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R³ und R⁴ Wasserstoffatome oder zusammen eine Alkylenbrücke mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R⁵ und R⁶ Wasserstoffatome oder zusammen eine ein- bis dreigliedrige unverzweigte Alkylenbrücke, in der eine Methylengruppe durch eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

R^N einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein können und

benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonyl-, Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe oder zwei Carbonylgruppen oder eine Carbonylgruppe und eine Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe, wobei die vorstehend genannten Iminocarbonylgruppen durch eine Cyanogruppe oder durch

- 3 -

eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein können, enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkanoyl-, Hydroxy-carbonylalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei zusätzlich an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine unverzweigte Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome die Gruppe =CH-S-CH= angefügt oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y das Kohlenstoffatom bedeutet, die Hydroxygruppe, eine Benzoylaminocarbonylaminogruppe, eine am Ani-

- 4 -

linstickstoff gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe substituierte Phenylaminogruppe oder eine am Benzylamin-Stickstoff gegebenenfalls durch eine Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Phenylmethy-laminogruppe,

wobei die in den unter R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido-, diazino- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Cycloalkancarboxylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbo-nyl-, Alkylaminocarboxyl-, Dialkylaminocarboxyl-, Hydroxyalkylaminocarboxyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonylamino-, Methylendioxy-, Aminocarboxylamino-, Aminocarboxylaminoalkyl-, Alkylaminocarboxylamino-, Dialkylaminocarboxylamino-, Aminomethyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich

- 5 -

oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylaminocarbonylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylamino-Gruppe substituiert sein können,

und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

oder, sofern Z^1 - Z^2 - Z^3 den zweiwertigen Rest $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny-1'-yl-Rest,

Z^1 eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

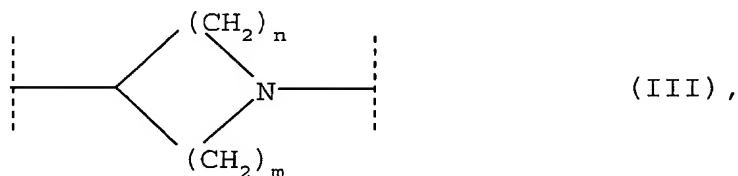
eine der Gruppen $-\text{NH-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, $-\text{NH-}(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und die

- 6 -

Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind,

die Gruppe $-CH=CH-$ oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 bedeuten und

das Stickstoffatom mit einer Carbonylgruppe der Gruppe Z^3 verknüpft ist,

Z^3 die Methylen- oder die Carbonylgruppe,

wobei mindestens eine der Gruppen Z^1 und Z^3 eine Carbonylgruppe bedeutet, und

R^1 eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Benzimidazolyl-, 1,3-Dihydro-2-oxobenzimidazolyl-, Octahydro-9-phenanthryl- oder Benzodioxolanylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-,

- 7 -

Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, 4-(Dialkylaminoalkyl)-1-piperazinyl-, Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Dialkylaminoalkyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, Nitro-, Methansulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylamino-gruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

wobei die in den vorstehend genannten Gruppen enthaltenen Hydroxy-, Amino- und Imidazolylgruppen mit den aus der Peptidchemie geläufigen Schutzresten substituiert sein können, vorzugsweise mit der Acetyl-, Benzyloxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe,

alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können.

- 8 -

Unter den in den vorstehenden Definitionen genannten Schutzresten sind die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zu verstehen, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I nur ein Chiralitätselement

- 9 -

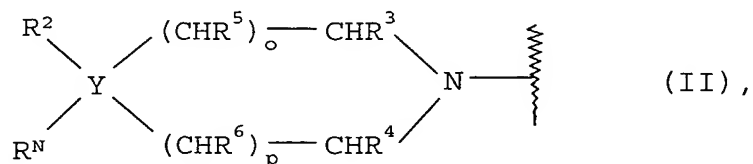
besitzen. Die Anmeldung umfaßt jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist. Von den unter die allgemeine Formel I fallenden Verbindungen, in denen Z^2 die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet, werden die (E)-konfigurierten Diastereomeren bevorzugt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R die H_2N -Gruppe, sofern Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen und R^1 durch die H_2N -Gruppe und einen zusätzlichen Substituenten wenigstens disubstituiert ist oder sofern Z^2 keine Iminogruppe enthält,

oder den Rest der Formel



in dem

o , p , R^5 , R^6 und Y wie eingangs erwähnt definiert sind,

- 10 -

R^2 ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R^3 und R^4 Wasserstoffatome oder zusammen eine Alkylenbrücke mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R^N einen monocyclischen, ein bis zwei Iminogruppen enthaltenden gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind und

benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonyl-, Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe oder zwei Carbonylgruppen oder eine Carbonylgruppe und eine Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe, wobei die vorstehend genannten Iminocarbonylgruppen durch eine Cyanogruppe oder durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein können, enthalten,

die vorstehend erwähnten zwei Iminogruppen enthaltenden Heterocyclen an einem der Imino-Stickstoffatome durch eine Alkanoyl-, Hydroxycarbonylalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylme-

- 11 -

thyl-, Naphthyl-, Biphenyl- oder Thienyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei zusätzlich an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine unverzweigte Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome die Gruppe =CH-S-CH= angefügt oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, Thiophen- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

mit den Maßgaben, daß

(i) R^N nicht die Bedeutung der 2,6-Dioxo-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-3-ylgruppe, der gegebenenfalls in 3-Position durch eine Acylgruppe monosubstituierten 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-imidazolylgruppe und der 2(1H)-Oxo-3,4,5,6-tetrahydro-1-pyrimidinylgruppe annimmt und

(ii) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-chlorphenyl- oder 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-bromphenylgruppe darstellt, falls R^N die Bedeutung des 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-thioxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-1-yl-, 3-Oxo-2,3-

- 12 -

dihydrobenzoxazin-4-yl-, 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benz[f][1,4]oxazepin-4-yl- oder 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-Restes annimmt,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß

(i) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl- oder Naphthylgruppe darstellt oder

(ii) Z^2 keinen N-haltigen Rest bedeutet oder

(iii) Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen,

auch die Hydroxygruppe

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet und Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, eine Benzoylaminocarbonylaminogruppe, eine am Anilinstickstoff gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylaminogruppe,

oder auch, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen und in dem Rest der allgemeinen Formel (II) o und p jeweils den Wert 1 annehmen, eine am Benzylamin-Stickstoff gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylmethyaminogruppe,

wobei die in den unter R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl- und Thienylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyri-

- 13 -

do-, diazino- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Methoxy-, Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Methansulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Cyclohexan-carbonylamino-, Aminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Aminomethyl-, Acetyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

darstellen,

oder, sofern $Z^1-Z^2-Z^3$ den zweiwertigen Rest $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidinyl-1'-yl-Rest,

Z^1 die Methylen- oder die Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

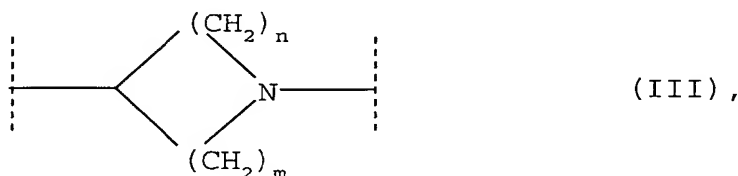
- 14 -

eine der Gruppen

-NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -NH-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-NH-,

in denen die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z¹ oder Z³ verknüpft sind und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe -CH=CH- oder, sofern R¹ keinen durch Cycloalkyl- oder Phenylgruppen substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest darstellt oder R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten Benzolring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten und

das Stickstoffatom mit der Gruppe Z³ in der Bedeutung einer Carbonylgruppe verknüpft ist,

Z³ die Carbonylgruppe oder, sofern R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch die Methylengruppe,

- 15 -

wobei mindestens eine der Gruppen Z^1 und Z^3 eine Carbonylgruppe bedeutet und die Sequenz $Z^1-Z^2-Z^3$ mindestens viergliedrig ist, und

R^1 eine mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe, eine Benzimidazolyl-, 1,3-Dihydro-2-oxobenzimidazolyl-, Octahydro-9-phenanthryl- oder Benzodioxolanylgruppe oder, sofern Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, auch eine 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Cycloalkylgruppen mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Carboxy-, Amino-, Aminomethyl-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, 4-[3-(Dimethylaminopropyl)]-1-piperazinyl-, Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl-, Nitro-, Methansulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Acetyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 5 Kohlenstoffatome umfassen können,

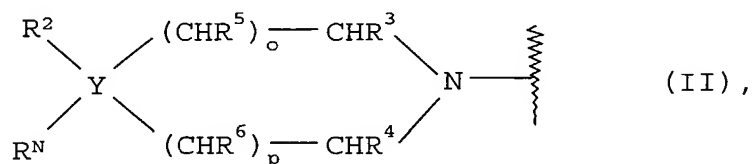
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und

- 16 -

deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R die H₂N-Gruppe, sofern Z¹ und Z³ jeweils die CO-Gruppe darstellen und R¹ durch die H₂N-Gruppe und einen zusätzlichen Substituenten wenigstens disubstituiert ist oder sofern Z² keine Iminogruppe enthält, oder den Rest der Formel



in dem

o, p und Y wie eingangs erwähnt definiert sind,

R² ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R³ und R⁴ Wasserstoffatome oder zusammen eine Alkylenbrücke mit 2 Kohlenstoffatomen,

R⁵ und R⁶ Wasserstoffatome oder zusammen eine n-Propylenbrücke, in der die mittlere Methylengruppe durch eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

R^N einen monocyclischen, ein bis zwei Iminogruppen enthaltenden gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5-

- 17 -

bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind und

benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonyl-, Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe oder zwei Carbonylgruppen oder eine Carbonylgruppe und eine Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe, wobei die vorstehend genannten Iminocarbonylgruppen durch eine Cyanogruppe oder durch eine tert.-Butoxycarbonylgruppe substituiert sein können, enthalten,

die vorstehend erwähnten zwei Iminogruppen enthaltenden Heterocyclen an einem der Imino-Stickstoffatom durch eine Acetyl-, Carboxymethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Methylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl- oder Thienyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei zusätzlich an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine unverzweigte Alkylengruppe mit 4 Kohlenstoffatomen oder an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome die Gruppe $=CH-S-CH=$ angefügt oder

- 18 -

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, Thiophen- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

mit den Maßgaben, daß

(i) R^N nicht die Bedeutung der 2,6-Dioxo-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-3-ylgruppe, der gegebenenfalls in 3-Position durch eine Acylgruppe monosubstituierten 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-imidazolylgruppe und der 2(1H)-Oxo-3,4,5,6-tetrahydro-1-pyrimidinylgruppe annimmt und

(ii) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-chlorphenyl- oder 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-bromphenylgruppe darstellt, falls R^N die Bedeutung des 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-thioxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)Oxochinoxalin-1-yl-, 3-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazin-4-yl-, 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz[f][1,4]oxazepin-4-yl- oder 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-Restes annimmt,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß

(i) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl- oder Naphthylgruppe darstellt oder

- 19 -

(ii) Z^2 keinen N-haltigen Rest bedeutet oder

(iii) Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen,

auch die Hydroxygruppe,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet und Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, eine Benzoylaminocarboxylaminogruppe, eine am Anilinstickstoff gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylaminogruppe,

oder auch, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen und in dem Rest der allgemeinen Formel (II) o und p jeweils den Wert 1 annehmen, eine am Benzylamin-Stickstoff gegebenenfalls durch eine tert.-Butoxycarbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylmethyaminogruppe,

wobei die in den unter R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl- und Thienylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido-, diazino- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro-, Methoxy-, Methansulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Cyclohexan-carboxylamino-, Aminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarboxyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonylamino-, Aminomethyl- oder Aminocarbonylaminogruppen mono-, di-

- 20 -

oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

darstellen,

oder, sofern $Z^1-Z^2-Z^3$ den zweiwertigen Rest $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny-1'-yl-Rest,

Z^1 die Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

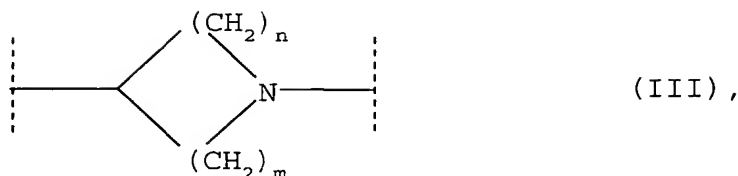
eine der Gruppen

$-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$,

in denen die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder , sofern R^1 keinen durch Cycloalkyl- oder Phenylgruppen substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest darstellt oder R^N nicht über eine in Nachbarsstellung zu einem ankondensierten Benzolring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel

- 21 -



in der

m eine der Zahlen 1 oder 2 und n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten und das Stickstoffatom mit der Gruppe Z^3 in der Bedeutung einer Carbonylgruppe verknüpft ist,

Z^3 die Carbonylgruppe oder, sofern R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch die Methylengruppe,

wobei mindestens eine der Gruppen Z^1 und Z^3 eine Carbonylgruppe bedeutet und die Sequenz $Z^1-Z^2-Z^3$ mindestens viergliedrig ist, und

R^1 eine monosubstituierte Phenylgruppe, eine 5-Benzimidazolyl-, 1,3-Dihydro-2-oxobenzimidazol-5-yl-, Octahydro-9-phenanthryl- oder 5-Benzodioxolanylgruppe oder, sofern Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, auch eine 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Cyclohexyl-, Hydroxy-, Alkoxygruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbo-

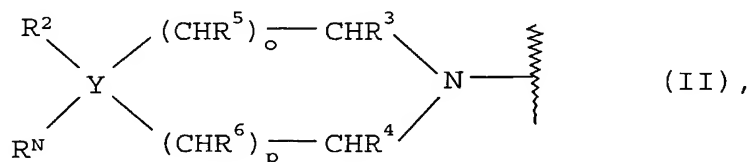
- 22 -

nyl-, Carboxy-, Amino-, Aminomethyl-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, 4-[3-(Dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl-, Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, Nitro-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder tri-substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R die H₂N-Gruppe, sofern Z¹ und Z³ jeweils die CO-Gruppe darstellen und R¹ durch die H₂N-Gruppe und einen zusätzlichen Substituenten wenigstens disubstituiert ist oder sofern Z² keine Iminogruppe enthält, oder den Rest der Formel



in dem

Y das Kohlenstoffatom und o und p unabhängig voneinander die Zahlen 1 oder 0 oder

Y das Stickstoffatom und o und p jeweils die Zahl 1,

- 23 -

R² ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R³ und R⁴ Wasserstoffatome oder zusammen eine Ethylenbrücke,

R⁵ und R⁶ Wasserstoffatome oder zusammen eine -CH₂-N(CH₃)-CH₂- Brücke,

R^N eine 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl-, 4-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2,5-Dioxo-4-(phenylmethyl)-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-4-phenyl-imidazolidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-(2-naphthyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 4-(4-Biphenyl)-1,3-dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 2-(Dimethylethoxycarbonylamino)-3,4-dihydrochinazolin-3-yl-, 2-Amino-3,4-dihydrochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihy-

- 24 -

dro-2(1H)-thioxochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-cyan-
iminochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-
1,3-benzodiazepin-3-yl- oder 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-
3-yl-Gruppe oder,

sofern R¹ keine 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-, 2-Alkoxy-
4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-chlorphe-
nyl- oder 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-bromphenylgruppe dar-
stellt, auch eine 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-
oder 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten zwei Iminogruppen enthal-
tenden mono- und bicyclischen Heterocyclen an einem der
Imino-Stickstoffatome durch eine Acetyl-, Carboxymethyl-
oder Methoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein
können und/oder

im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen
enthaltenen Phenylgruppen zusätzlich durch Fluor-,
Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, Nitro-,
Methoxy-, Methansulfonylamino-, Phenyl-, Trifluorme-
thyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-,
Acetylamino-, Cyclohexancarbonylamino-, Aminocarbonyl-,
Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-,
(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)-
1-piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]-
carbonylamino- oder Aminocarbonylaminogruppen mono-, di-
oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituen-
ten gleich oder verschieden sein können und eine Mehr-
fachsubstitution mit den sechs letztgenannten Substitu-
enten ausgeschlossen ist,

- 25 -

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß

(i) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-oder Naphthylgruppe darstellt oder

(ii) Z^2 keinen N-haltigen Rest bedeutet,

auch die Hydroxygruppe,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet und Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, eine Benzoylaminocarbonylaminogruppe, eine am Anilinstickstoff gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylaminogruppe

oder auch, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen und in dem Rest der allgemeinen Formel (II) o und p jeweils den Wert 1 annehmen, eine gegebenenfalls am Benzylamin-Stickstoff durch eine tert.-Butoxycarbonylgruppe und im Phenylteil zumindest monosubstituierte Phenylmethyaminogruppe,

darstellen,

oder, sofern Z^1 - Z^2 - Z^3 den zweiwertigen Rest $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny-1'-yl-Rest,

Z^1 die Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

- 26 -

Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$,

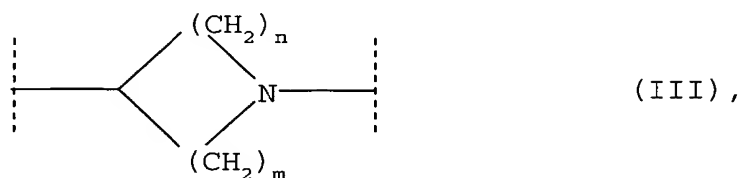
in denen ein Wasserstoffatom durch eine Methyl- oder Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen

$-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$,

in denen die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch die Methylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe $-CH=CH-$ oder, sofern R^1 keinen durch Cycloalkyl- oder Phenylgruppen substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest darstellt oder R^N nicht über eine in Nachbarsstellung zu einem ankondensierten Benzolring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

m eine der Zahlen 1 oder 2 und n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten und das Stickstoffatom mit der Gruppe Z^3 in der Bedeutung einer Carbonylgruppe verknüpft ist,

- 27 -

Z³ die Carbonylgruppe oder, sofern R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch die Methylengruppe,

wobei mindestens eine der Gruppen Z¹ und Z³ die Carbonylgruppe bedeutet und die Sequenz Z¹-Z²-Z³ mindestens viergliedrig ist, und

R¹ wie vorstehend unter den besonders bevorzugten Verbindungen definiert ist,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

(1) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon

(2) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-6-methyl-2(2H)-benzimidazolon

(3) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-5-methyl-2(2H)-benzimidazolon

(4) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-5-nitro-2(2H)-benzimidazolon

(5) 5-Amino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon

- 28 -

- (6) 5-Acetylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone
- (7) 3-Acetyl-5-acetylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone
- (8) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-5-cyclohexanecarbonylamino-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone
- (9) 5-Aminocarbonylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone
- (10) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinone
- (11) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinone
- (12) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolone
- (13) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-pyrido[2,3-d]pyrimidinone
- (14) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2(2H)-imidazolone
- (15) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-5-methyl-4-phenyl-2(2H)-imidazolone

- 29 -

(16) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-8-methyl-2(1H)-chinazolinon

(17) 3-{1-[4-(4-Acetylamino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-8-methyl-2(1H)-chinazolinon

(18) 3-{1-[4-(4-Acetylamino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(19) 1-{1-[4-(4-Acetylamino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon

(20) 1-{1-[4-(4-Amino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon

(21) 1-{1-[4-(4-Acetylamino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon

(22) 3-{1-[4-(4-Amino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(23) 3-{1-[4-(4-Amino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-8-methyl-2(1H)-chinazolinon

(24) 1-{1-[4-(4-Amino-3-bromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon

(25) 3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-methoxyphenyl)butyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

- 30 -

(26) 3,4-Dihydro-3-{1-[4-(4-chlorophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(27) 3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-methylamino-3-nitrophenyl)butyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(28) 3,4-Dihydro-3-{1-[4-(4-chlor-3-nitrophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(29) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1H)-chinazolinon

(30) 3-{1-[4-(1H-Benzimidazol-5-yl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(31) 3-{1-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-5-yl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(32) (R,S)-3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-3-pyrrolidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(33) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-8-methoxy-2(1H)-chinazolinon

(34) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-5-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(35) 3-{1-[4-(3-Amino-4-chlorphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(36) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-thieno[3.4-d]pyrimidinon

- 31 -

(37) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazolon

(38) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-imidazolon

(39) 2-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-1,2,4-triazolon

(40) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-thieno[3,2-d]pyrimidinon

(41) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(4-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazolon

(42) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-pyrido[3,4-d]pyrimidinon

(43) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-pyrido[4,3-d]pyrimidinon

(44) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-6-hydroxy-2(1H)-chinazolinon

(45) (E)-3-{1-[4-(4-Bromophenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(46) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[4-(3,4-dimethylphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

- 32 -

(47) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-hydroxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(48) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(1-naphthyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(49) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(50) (E)-3-{1-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(51) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3-nitrophenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(52) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3-methylphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(53) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[4-(4-cyclohexylphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(54) (E)-3-{1-[4-[3,5-Bis-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(55) (E)-3-{1-[4-(4-Chlor-3-methylphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(56) (E)-3-{1-[4-(3-Brom-4-nitrophenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

- 33 -

(57) (E)-3-{1-[4-(3-Bromphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(58) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]ethyl}-benzamid

(59) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperazinyl}-2(1H)-chinolinon

(60) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1-oxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(61) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperazinyl}-2(1H)-chinoxalinon

(62) 3-{1-[4-(4-Biphenyllyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(63) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1-(4-fluorphenyl)-harnstoff

(64) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon

(65) 3-{1-[4-(3,5-Dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(66) 3-{1-[1,4-Dioxo-4-(2-methoxyphenyl)butyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(67) 3-{1-[1,4-Dioxo-4-(4-fluorphenyl)butyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

- 34 -

(68) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-methyl-4-piperidinyll}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon

(69) 3-{1-[4-(4-Acetylamino-3-bromophenyl)-1-oxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(70) 3-{1-[4-(4-Amino-3-bromophenyl)-1-oxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(71) (E)-3-{1-[4-(4-Cyanphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(72) 3-{1-[4-(4-Cyanphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(73) (R,S)-3-{1-[4-(4-Amino-3-cyan-5-fluorphenyl)-1,4-dioxo-2-hydroxybutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(74) (E)-3-{1-[4-(4-Amino-3-cyan-5-fluorphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(75) 3-{1-[4-(4-Amino-3-cyan-5-fluorphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(76) 3-{1-[4-(4-Aminomethyl)phenyl]-1-oxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(77) 1-{1-[4-(4-Amino-3-cyan-5-fluorphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyll}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon

(78) 2-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyll}-1,1-dioxido-1,2,4-benzothiadiazin-3(4H)-on

- 35 -

- (79) 3-{1'-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-[1.4']}bipiperidiny-4-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon
- (80) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-hydroxypiperidin
- (81) 3-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']}bipiperidiny-4-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon
- (82) (E)-3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidiny-4-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon
- (83) (E)-1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidiny-4-yl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolinon
- (84) (E)-4-Amino-3,5-dibrom- γ -oxobenzenbutensäureamid
- (85) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny-4-yl}-2(1H)-chinolinon
- (86) (R,S)-3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidiny-4-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon
- (87) 1-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-3-{[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny-4-yl]carbonyl}-azetidin
- (88) 1-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-3-{[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny-4-yl]carbonyl}-azetidin
- (89) 3-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']}bipiperidiny-4-yl}-2,4(1H,3H)-chinazolinon

- 36 -

(90) 1-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazon

(91) 3-[1'-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(92) 3-[1'-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-2,4(1H,3H)-chinazolindion

(93) 1-[1'-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazon

(94) 1-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-1,3-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazon

(95) 1-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-1,3-dihydro-5-hydroxy-4-(3-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazon

(96) 1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-{[(3-trifluormethylbenzoyl)amino]carbonyl}amino-[1.4']bipiperidinyl

(97) 1-[1'-(3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-1,3-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazon

(98) 1-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-3-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-azetidin

(99) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-3-azetidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

- 37 -

(100) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-(4-amino-3,5-dibromophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-imidazon

(101) 3,4-Dihydro-3-{1-[4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(102) 3-{1-[4-(3,5-Dibrom-4-methylphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(103) (E)-3-{1-[4-[3-Chlor-4-(dimethylamino)phenyl]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(104) 3-{1-[4-[3-Chlor-4-(dimethylamino)phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(105) 3-{1-[4-[3-Chlor-4-[4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(106) 3-{1-[4-[3-Brom-4-[[1.4']bipiperidinyl-1'-yl]phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(107) 3-{1-[4-[3-Brom-4-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(108) 3-{1-[4-[3-Brom-4-[4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

- 38 -

(19) N-[2-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-oxoethyl]-N-methyl-4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxamid

(110) 3-{1-[4-[3,5-Dibrom-4-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl]phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(111) 3-{1-[4-[3,5-Dibrom-4-[4-[4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]-1-piperidinyl]phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(112) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-3-methoxycarbonylmethyl-2(2H)-benzimidazolone

(113) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-3-carboxymethyl-2(2H)-benzimidazolone

(114) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone

(115) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(116) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-7-hydroxy-2(2H)-imidazo[4,5-d]pyrimidinon

(117) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester

- 39 -

(118) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäure

(119) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-(2-aminocarbonylaminobenzenamino)-piperidin

(120) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carboxamid

(121) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-2(1H)-chinazolinon

(122) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-7-[(4-morpholinyl)carbonyl]-2(1H)-chinazolinon

(123) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-N-(2-hydroxyethyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carboxamid

(124) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-(2-methansulfonylaminobenzenamino)-piperidin

(125) N-[2-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-2-oxoethyl]-4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxamid

(126) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{3-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]-3-oxopropyl}-benzamid

(127) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{3-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-3-oxopropyl}-benzamid

- 40 -

(128) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-benzamid

(129) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-benzamid

(130) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-benzamid

(131) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-N-[(2-aminocarbonylaminophenyl)methyl]-4-piperidinamin

(132) 3-{1-[4-(4-Acetylamino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(133) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-[(2-aminocarbonylaminophenyl)methyl]-4-piperidinamin

(134) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-[(2-methansulfonylaminophenyl)methyl]-4-piperidinamin

(135) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{3-[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-3-oxopropyl}-benzamid

(136) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-N-methyl-benzamid

(137) 4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-N-methyl-benzamid

- 41 -

(138) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2(1H)-chinazolinon

(139) N-{2-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-2-naphthalincarboxamid

(140) N-{2-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-1-naphthalincarboxamid

(141) 4-Amino-3-chlor-N-{2-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]ethyl}-5-trifluormethylbenzamid

(142) 1,3-Dihydro-1-{1-[4-(2-naphthyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(2H)-benzimidazolon

(143) 3,4-Dihydro-3-{1-[4-(2-naphthyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(144) 1,3-Dihydro-1-{1-[4-(1-naphthyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(2H)-benzimidazolon

(145) 3,4-Dihydro-3-{1-[4-(1-naphthyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(146) (R,S)-3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxo-2-methylbutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(147) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-{2-{[1.4']bipiperidinyl-1'-yl}carbonylamino}phenylmethyl}-4-piperidinamin

- 42 -

(148) 3-{8-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(149) 3-{3-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (diastereomer zu Lfd. Nr. 150)

(150) 3-{3-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-9-yl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (diastereomer zu Lfd. Nr. 149)

(151) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-5-(phenylmethyl)-imidazolidin-2,4-dion

(152) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion

(153) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid

(154) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2(2H)-imidazolon

(155) 4-Amino-N-{2-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-3-fluor-5-iodbenzamid

(156) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-imidazolon

(157) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-(4-biphenylyl)-1,3-dihydro-2(2H)-imidazolon

- 43 -

(158) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-2(2H)-imidazolon

(159) 1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-imidazolon

(160) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(161) 3-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-5-(phenylmethyl)-imidazolidin-2,4-dion

(162) 1-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-1,3-dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-imidazolon

(163) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-imidazo[4.5-c]chinolinon

(164) 3-{1-[1,4-Dioxo-4-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-9-phenanthryl)butyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(165) (R,S)-1-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-3-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-pyrrolidin

(166) (R,S)-1-(3,4-Dichlorbenzoyl)-3-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-pyrrolidin

(167) (E)-3-{1-[4-(4-Biphenylyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(168) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

- 44 -

(169) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(170) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3-trifluormethoxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(171) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3-ethylphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(172) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3-methoxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(173) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-methylethoxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(174) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(175) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-[4-(1-piperidinyl)phenyl]-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(176) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(177) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

(178) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-carboxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon

- 45 -

(179) 3-{1-[5-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,5-dioxopentyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(180) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2-(1,1-dimethylethoxycarbonylamino)-3,4-dihydrochinazolin

(181) 2-Amino-3-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydrochinazolin

(182) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinthion

(183) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2-cyanimino-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin

(184) (R,S)-3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxo-3-methylbutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

(185) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on

(186) 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on

(187) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl-N-[(2-methansulfonylamino)phenyl)methyl]-4-piperidinamin

- 46 -

(188) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl-N-{2-{[1.4']bipiperidinyl-1'-ylcarbonylamino}phenylmethyl}-4-piperidinamin,

insbesondere jedoch die vorstehend erwähnten Verbindungen (12), (37), (38), (81), (82), (83), (115), (117), (120), (123), (163) und (182),

sowie deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt. Die folgenden Verfahren haben sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders bewährt:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 die Methylengruppe, Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ oder $-CH=CH-$ und Z^3 die Carbonylgruppe bedeuten und

R die eingangs angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidinyl-1'-yl-Gruppe hat:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R' die eingangs für R angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidinyl-1'-yl-Gruppe hat,

- 47 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

Z^2 eine der Gruppen $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$ oder -CH=CH- ,

Z^3 die Carbonylgruppe und

X eine Austrittsgruppe bedeuten, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Die Umsetzung wird mit oder ohne Hilfsbasen bei Temperaturen zwischen 0°C und $+140^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen $+20^\circ\text{C}$ und $+100^\circ\text{C}$, und bevorzugt in Gegenwart von Lösemitteln durchgeführt. Als Hilfsbasen kommen Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, bevorzugt aber Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, daneben auch Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, bevorzugt aber dipolare, aprotische Lösemittel, beispielsweise Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Methyl-isobutylketon oder Gemische davon, in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdal-

- 48 -

kalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden. Zur Steigerung der Reaktionsfähigkeit der Gruppe X in den Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel V werden darüber hinaus der Reaktionsmischung organische oder bevorzugt anorganische Iodide zugesetzt, beispielsweise Natrium- oder Kaliumiodid.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 die Carbonylgruppe, Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$, in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann, eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder die Gruppe $-CH=CH-$ und Z^3 die Methylen- oder die Carbonylgruppe bedeuten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,
 Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$, in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann, eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder die Gruppe $-CH=CH-$ und Z^3 die Methylen- oder die Carbonylgruppe bedeuten,

- 49 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N-N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann eine eventuelle Racemisierung gewünschtenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +20°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) eingesetzt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfah-

- 50 -

ren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden, gegebenenfalls N²-geschützten α -Aminosäure und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +20°C, bevorzugt 0 und +20°C.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Z¹ die Carbonylgruppe, Z² eine der Gruppen -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃-, in denen ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann, eine der Gruppen -CH₂-NH- oder -(CH₂)₂-NH-, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder die Gruppe -CH=CH- und Z³ eine Methylen- oder Carbonylgruppe bedeuten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist,

- 51 -

Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$, in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine

C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder die Gruppe $-CH=CH-$, Z^3 eine Methylen- oder Carbonylgruppe und

Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodat, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

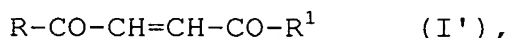
R wie eingangs erwähnt definiert ist.

- 52 -

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -10°C und $+30^{\circ}\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z^1 und Z^3 jeweils die Carbonylgruppe und Z^2 die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2-$ bedeuten:

Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R und R^1 wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die katalytische Hydrierung gelingt sowohl mit heterogenen als auch mit homogenen Katalysatoren. Unter den heterogenen Katalysatoren sind solche von Metallen der 8. Nebengruppe des Periodensystems bevorzugt, z. B. Raney-Nickel (R-Ni), Palladium auf Kohle, mit Natriumborhydrid reduziertes Nickel bzw. Nickelborid (Paul, Buisson und Joseph, Ind. Eng. Chem. **44**, 1006 (1952); Brown, J. C. S. Chem. Commun. **1969**, 952, J. Org. Chem. **35**, 1900 (1973); Brown und Ahuja, J. Org. Chem. **38**, 2226 (1973), J. C. S. Chem. Commun. **1973**, 553; Schreifels, Maybury und Swartz, J. Org. Chem. **46**, 1263 (1981); Nakao und Fujishige, Chem. Lett. **1981**, 925; Nakao, Chem. Lett. **1982**, 997), Platinmetall, Platin auf Kohle, Platin(IV)-oxid, Rhodium, Ruthenium, Natriumhydrid-Natriummethylat-Nickel(II)-acetat (Brunet, Gallois und Caubère, J. Org. Chem. **45**, 1937, 1946 (1980)), unter den homogenen Katalysatoren Chlor-tris(triphenylphosphin) $\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3$ (Wilkinsons Katalysator; Zusammenfassung: Jardine, Prog. Inorg. Chem. **28**, 63-202 (1981)). Bei Verwendung der erwähnten heterogenen Katalysatoren werden in den Gruppen R oder R^1 vorhandene Nitrogruppen gleichzeitig zu Aminogruppen, bei Wahl zu hoher Temperaturen auch Nitrilgruppen zu Aminomethylgruppen reduziert. Der erwähnte homogene Katalysator Chlortris(triphenylphosphin) läßt hingegen bei der Hydrierung der C=C-Doppelbindungen in Verbindungen der allgemeinen Formel VII evtl. vorhandene Nitro- oder Cyan-Gruppen intakt. Die Hydrierungen werden bei Temperaturen zwischen -5°C und $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen $+15^\circ\text{C}$ und $+25^\circ\text{C}$ und ganz besonders bevorzugt bei Zimmertemperatur durchgeführt. Sowohl der Katalysator als auch der erforderliche Wasserstoff können in situ erzeugt werden, beispielsweise durch Behandlung von Hexachloroplatin(IV)-säure oder Rhodium(III)-chlorid mit Natriumborhydrid (Brown und Sivasankaran, J. Am. Chem. Soc.

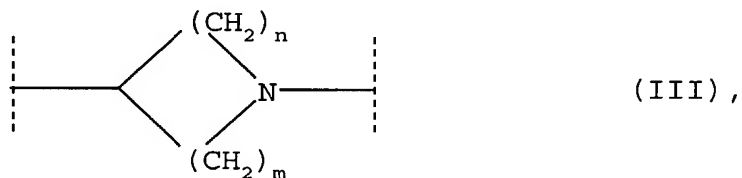
- 54 -

84, 2828 (1962); Brown und Brown, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1494, 1495, 2829 (1962), J. Org. Chem. **31**, 3989 (1966); Brown, Sivasankaran und Brown, J. Org. Chem. **28**, 214 (1963)). Als Lösemittel für die fraglichen katalytischen Hydrierungen sind Ethanol, Methanol, Essigsäureethylester, 1,4-Dioxan, Essigsäure, soweit damit mischbar, auch unter Zusatz von Wasser, sowie Gemische dieser Solvenzien besonders geeignet.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



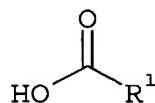
in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 und

Z^3 die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

- 55 -



(VIII),

in der

R^1 wie eingangs definiert ist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

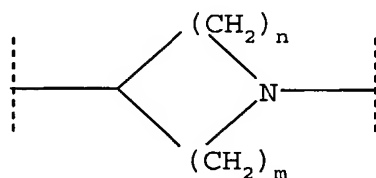


in der

R wie eingangs erwähnt definiert ist,

Z^1 eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 und

Z^3 die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Metho-

- 56 -

den der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N'-N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann eine eventuelle Racemisierung gewünschtenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +20°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) eingesetzt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden, gegebenenfalls N²-geschützten α -Aminosäure und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung

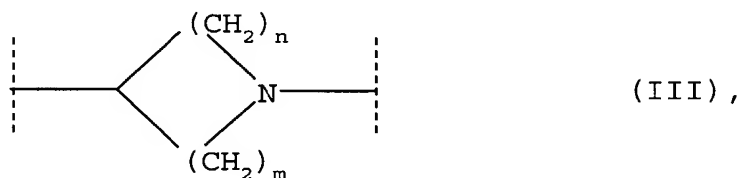
- 57 -

dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +20°C, bevorzugt 0 und +20°C.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Z¹ eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z² einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z² eine der Gruppen -CH₂-NH- oder -(CH₂)₂-NH-, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 und

Z³ die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist und

- 58 -

Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyl-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



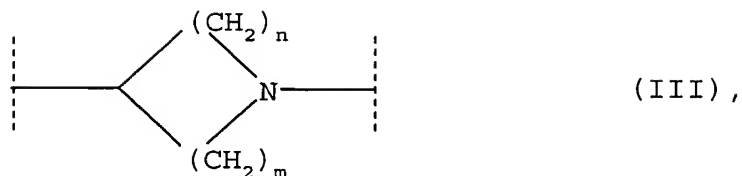
in der

R wie eingangs erwähnt definiert ist,

Z^1 eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel

- 59 -



in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 und

Z³ die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- 60 -

R und R¹ mit der Maßgabe, daß sie keine freien Aminogruppen tragen dürfen, wie eingangs definiert sind,

Z¹ die Carbonylgruppe,

Z² eine der Gruppen -NH-CH₂- oder -NH-(CH₂)₂-, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann und

Z³ die Methylen- oder Carbonylgruppe bedeuten:

Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel,



in der

R'' mit der Maßgabe, daß der Rest keine freie Aminogruppe enthält, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen besitzt,

mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



in der

X¹ eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 61 -

der Rest $R^{1'}$ mit der Maßgabe, daß der Rest keine freie Amino-
gruppe enthält, die eingangs für R^1 erwähnten Bedeutungen
annimmt,

Z^2 eine der Gruppen $-NH-CH_2-$ oder $-NH-(CH_2)_2-$, in denen ein an
ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das
Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-
gruppe ersetzt sein kann und

Z^3 die Methylen- oder Carbonylgruppe bedeuten.

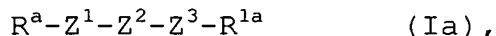
Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als
Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Wie-
se, daß man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten XI
oder XIII mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivats der
allgemeinen Formel XII in einem geeigneten Lösemittel bei
tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenig-
stens äquimolare Mengen der anderen Komponente XIII oder XI
zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die
Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt
in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-
(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispiels-
weise Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Di-
azabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder
1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, durchgeführt. Als Löse-
mittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Te-
trahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-
Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Ace-
tonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-
carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkoh-
lenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlor-
ethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstempera-
turen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30 und
 $+25^\circ\text{C}$, bevorzugt -5 und $+10^\circ\text{C}$, für die zweite Reaktionsstufe

- 62 -

zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 - 93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R und R¹ eine oder mehrere Carboxygruppen enthält:

Alkalische Verseifung eines Carbonsäureesters der allgemeinen Formel



in der

Z¹, Z² und Z³ wie eingangs erwähnt definiert sind und R^a und R^{1a} mit der Maßgabe, daß mindestens einer dieser Reste eine oder mehrere Alkoxycarbonylgruppen enthält, die eingangs für R bzw. R¹ angegebenen Bedeutungen besitzen,

und gewünschtenfalls anschließende Behandlung mit verdünnten organischen oder anorganischen Säuren zwecks Freisetzung der zugrundeliegenden Carbonsäuren aus ihren zunächst entstandenen Salzen.

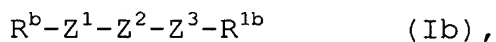
Zur alkalischen Verseifung der Ester der allgemeinen Formel (Ia) werden Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid bevorzugt; geeignet sind aber auch andere Alkali-

- 63 -

droxide, beispielsweise Cäsiumhydroxid, oder Erdalkalihydroxide, beispielsweise Bariumhydroxid, oder auch Tetralkylammoniumhydroxide. Die Durchführung erfolgt in wässriger Lösung und vorteilhaft unter Zusatz von mit Wasser mischbaren Cosolvenzen, bevorzugt von Alkoholen, wie Methanol, Ethanol oder 2-Ethoxyethanol, oder von Ethern, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan. Zur alkalischen Verseifung geeignete Temperaturen liegen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Wasser-Lösemittel-Gemischs, bevorzugt wird jedoch Zimmertemperatur. Zur Freisetzung der zugrundeliegenden Carbonsäuren aus ihren zunächst entstandenen Salzen eignen sich verdünnte wässrige organische oder anorganische Säuren, z. B. Essigsäure, Oxalsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R und R^1 eine oder mehrere Aminogruppen enthält:

Saure Hydrolyse eines Acylamins der allgemeinen Formel



in der

Z^1 , Z^2 und Z^3 wie eingangs erwähnt definiert sind,

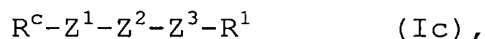
R^b und R^{1b} mit der Maßgabe, daß R^b durch eine Acetylamino-, Propionylamino-, Cycloalkancarboxylamino- oder Benzoylamino-Gruppe oder/und R^{1b} durch eine Acetylamino-, Propionylamino- oder Benzoylamino-Gruppe substituiert ist, die eingangs für R bzw. R^1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

- 64 -

Die saure Hydrolyse wird unter Verwendung von verdünnten bis halbkonzentrierten wässrigen, organischen oder anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Trichloressigsäure oder Schwefelsäure, und in Abwesenheit oder Gegenwart von Cosolvenzien, wie Methanol, Ethanol, Essigsäure oder Dioxan, durchgeführt. Geeignete Temperaturen liegen zwischen Zimmertemperatur und 100°C, wobei die Siedetemperatur des benutzten Lösemittelgemischs bevorzugt wird.

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
der Rest R eine oder zwei primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält:

Acidolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und R^c mit der Maßgabe, daß dieser Rest eine oder zwei primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält, die durch eine tert.-Alkoxy-carbonyl-Gruppe substituiert sind, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen besitzt.

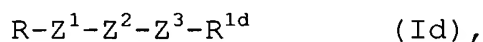
Die Acidolyse mit Trifluoressigsäure wird bevorzugt, wobei mit und ohne inerte Lösemittel, beispielsweise Dichlormethan, und bevorzugt in Abwesenheit von Wasser gearbeitet wird. Geeignete Temperaturen liegen zwischen -50 und +90°C, bevorzugt zwischen 0°C und Zimmertemperatur. Bewährt hat sich auch die Acidolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic) mit methanolischer Chlorwasserstofflösung unter Rückflußbedingungen, wobei

- 65 -

jedoch ein Angriff auf Carboxamid- und Ester-Funktionen erfahrungsgemäß nicht völlig ausgeschlossen werden kann, weshalb die Trifluoressigsäure-Variante in der Regel die Methode der Wahl darstellt.

k) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z^1 und Z^3 jeweils die Carbonylgruppe, Z^2 die Gruppe $-(CH_2)_2-$ und der Rest R^1 eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Position zur Verknüpfungsstelle eine tertiäre Aminogruppe trägt, ansonsten wie eingangs beschrieben substituiert sein kann:

Nucleophile aromatische Substitution (siehe auch: Jerry March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition, Seite 576-578, Verlag John Wiley & Sons, New York-Chichester-Brisbane-Toronto-Singapore, 1985) einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R wie eingangs erwähnt definiert ist,
 Z^1 und Z^3 jeweils die Carbonylgruppe,
 Z^2 die Gruppe $-(CH_2)_2-$ und
der Rest R^{1d} eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Position zur Verknüpfungsstelle eine nucleophil austauschbare Funktion, bevorzugt ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, trägt, ansonsten wie eingangs beschrieben substituiert sein kann, bedeuten,
mit einem entsprechenden Amin, beispielsweise mit Dimethylamin, Piperidin, 1-(3-Dimethylaminopropyl)piperazin, [4,1']Bi-

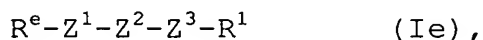
- 66 -

piperidiny], 4-(4-Methyl-1-piperaziny]piperidin oder 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)-1-piperaziny]piperidin.

Die Umsetzungen werden in überschüssigem sekundärem Dialkylamin als Lösemittel oder unter Verwendung von dipolaren, aprotischen Solvenzien, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Sulfolan, und bei Temperaturen zwischen 50 und 160°C, bevorzugt 70 und 140°C, durchgeführt. Der Zusatz von Kaliumcarbonat zum Reaktionsansatz kann sich vorteilhaft auswirken.

1) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
der Rest R im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-Gruppe gleichartig mono-, di- oder trisubstituiert ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
der Rest R^e mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch die Carboxy-Gruppe mono-, di- oder trisubstituiert ist, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen aufweist und R¹, Z¹, Z² und Z³ wie eingangs erwähnt definiert sind,

mit Ammoniak oder einem entsprechenden Alkylamin, beispielsweise Ethanolamin, oder einem Dialkylamin, beispielsweise 1-Methylpiperazin oder Morpholin.

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Metho-

- 67 -

den der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N'-N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann eine eventuelle Racemisierung gewünschtenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +20°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

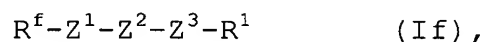
Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I wird das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden, gegebenenfalls N²-geschützten α -Aminosäure und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung

- 68 -

dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +20°C, bevorzugt 0 und +20°C.

m) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
der Rest R im Kohlenstoffgerüst durch eine Acetylamino-Gruppe oder im Kohlenstoffgerüst durch eine Acetylamino-Gruppe und gleichzeitig an einem der Aza-Stickstoffatome durch eine Acetylgruppe substituiert ist:

Aminolyse von Acetanhydrid durch eine Verbindung der allgemeinen Formel



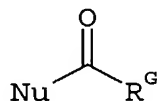
in der
R¹, Z¹, Z² und Z³ wie eingangs erwähnt definiert sind und der Rest R^f mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Amino-Gruppe substituiert ist, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen aufweist.

Die Aminolyse-Reaktion wird in Wasser oder inerten, gewöhnlich polaren und mit Wasser mischbaren Lösemitteln, beispielsweise Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Pyridin, Essigsäure oder Dimethylformamid, oder in Gemischen davon und bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C durchgeführt. Um eine selektive Acetylierung der Aminogruppe im Kohlenstoffgerüst zu erreichen, wird die Verwendung von Alkoholen, wie Methanol oder Ethanol, als Lösemittel und die Durchführung bei Zimmertemperatur bevorzugt.

- 69 -

n) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
der Rest R mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Acetylamino-, Propionylamino-, Cycloalkancarbonylamino-, oder Benzoylamino-Gruppe substituiert ist, wie eingangs definiert ist:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel

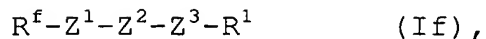


(XIV),

in der
R^G die Methyl-, die Ethyl-, eine Cycloalkyl- oder Phenylgruppe darstellt und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimid-yloxy-, 1H-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

- 70 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und der Rest R^f mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Amino-Gruppe substituiert ist, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen aufweist.

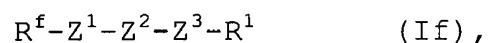
Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -10°C und $+30^{\circ}\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

o) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- 71 -

der Rest R mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminocarbonylamino-Gruppe substituiert ist, wie eingangs definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und der Rest R^f mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Amino-Gruppe substituiert ist, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen aufweist,

mit Cyansäure, die in situ aus Alkalicyanaten, beispielsweise Natriumcyanat oder Kaliumcyanat, und verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, erzeugt wird. Die Umsetzung wird in geeigneten, mit Wasser mischbaren Lösemitteln, bevorzugt Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, und unter Verwendung von Wasser als Cosolvens durchgeführt. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen zwischen -5 und $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt 0 und $+25^\circ\text{C}$.

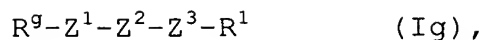
p) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

der Rest R mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminomethyl-Gruppe substituiert ist, wie eingangs definiert ist und

Z^2 mit Ausnahme der Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ die eingangs angegebenen Bedeutungen besitzt:

Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 72 -



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und der Rest R^9 mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Nitril-Gruppe substituiert ist, die eingangs für R angegebenen Bedeutungen hat.

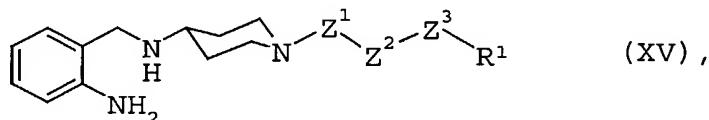
Zur Katalyse haben sich Nickel- und Palladiumkatalysatoren bewährt, z. B. Raney-Nickel (R-Ni), Palladium auf Kohle und mit Natriumborhydrid reduziertes Nickel bzw. Nickelborid (Paul, Buisson und Joseph, Ind. Eng. Chem. **44**, 1006 (1952); Brown, J. C. S. Chem. Commun. **1969**, 952, J. Org. Chem. **35**, 1900 (1973); Brown und Ahuja, J. Org. Chem. **38**, 2226 (1973), J. C. S. Chem. Commun. **1973**, 553; Schreifels, Maybury und Swartz, J. Org. Chem. **46**, 1263 (1981); Nakao und Fujishige, Chem. Lett. **1981**, 925; Nakao, Chem. Lett. **1982**, 997). Generell hat sich das Arbeiten in neutralem bzw. schwach alkalischem Medium bewährt, insbesondere bei Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator, wobei ein Zusatz von Ammoniak zur Reaktionsmischung in der Regel von Vorteil ist. Palladiumkatalysatoren eignen sich auch für Hydrierungen von Verbindungen der allgemeinen Formel Ig unter sauren Bedingungen, das heißt in Gegenwart von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Während Nickelkatalysatoren im allgemeinen leicht erhöhte Temperaturen zwischen 40 und 100°C erfordern, gelingen die fraglichen Hydrierungen mit dem genannten Palladiumkatalysator auch schon bei Zimmertemperatur. Geeignete Wasserstoffdrucke liegen zwischen Normaldruck und 250 bar, bei Verwendung von Palladiumkohle als Katalysator werden Drucke bis zu 10 bar bevorzugt. Geeignete Lösemittel

- 73 -

sind Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, Ether, wie Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, oder Ester, z. B. Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester. Etwa in der Kette $Z^1-Z^2-Z^3-Z^4-Z^5$ des Ausgangsmaterials Ig vorhanden gewesene C=C-Doppelbindungen werden bei der Hydrierung ebenfalls abgesättigt.

q) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
R der 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-thioxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-oder der 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-cyaniminochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-Rest ist:

Umsetzung eines Diamins der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie eingangs erwähnt definiert sind,

mit einem der Kohlensäurederivate N,N'-Thiocarbonyldiimidazol bzw. Cyanimino-diphenylcarbonat. Die Umsetzungen werden bei Temperaturen zwischen 20°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +120°C, und unter Verwendung inerter Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemischen davon durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Arylalkane, Arylalkene und Aryl-azaalkane der allgemeinen Formel I enthalten teilweise ein Chiralitätszentrum. Auf Grund einer in der Kette $-Z^1-Z^2-Z^3-$ unter Umständen vorhandenen C=C-Doppelbindung kann ein Teil der Ver-

- 74 -

bindungen auch in Form zweier geometrischer Isomeren auftreten, wobei die vorstehend beschriebenen Synthesen vorwiegend die (E)-Isomeren ergeben. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemit-
teln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)-oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösungsmittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeiten getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösungsmitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hin-

- 75 -

sichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, daß man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)- oder (S)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erforderlichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln V, VIII, X, XII, XIII und XIV sind käuflich oder werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt. Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, IVa und XI sind in der WO 98/11128 beschrieben oder werden in Analogie zu den dort angegebenen Verfahren hergestellt. Verbindungen der allgemeinen Formel IX sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV in Analogie zu literaturbekannten Methoden leicht erhältlich. Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, I' und XV sind nach den in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Verfahren leicht zugänglich. 4-Aryl-4-oxobutansäuren der allgemeinen Formel VI sind entweder in Analogie zu literaturbekannten Methoden leicht herstellbar oder auch durch katalytische Hydrierung von 4-Aryl-4-oxo-2-butensäuren zugänglich, die ihrerseits nach einem in den deutschen Offenlegungsschriften 2 047 806 und 2 103 749 beschriebenen Verfahren aus geeigneten Alkanophenonen durch Kondensation mit

- 76 -

Glyoxylsäurehydrat unter sauren Bedingungen synthetisiert werden können. Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus VI auf üblichem literaturbekanntem Wege zugänglich.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, können, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls sie eine saure Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

- 77 -

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenten Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen

- 78 -

in einem Gesamtvolumen von 250 μ l inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 μ M humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte \leq 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 μ l Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 μ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10^{-11} bis 10^{-6} M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 μ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

- 79 -

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA₂-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10⁻¹¹ bis 10⁻⁵ M.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die folgenden Erkrankungen positiv: Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), kardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluß verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akuttherapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

- 80 -

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, insbesondere mit denen die bei der Behandlung der Migräne eingesetzt werden, mit Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β -Blockern, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1D}-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizine, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin,

- 81 -

Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain, Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT_{1D}-, 5-HT_{1B/D}- oder 5-HT_{1F}-Agonisten wie z.B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit ¹²⁵I oder ¹³¹I oder durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-, ¹H-NMR und in der Regel auch Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729) ohne Kammersättigung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um

- 82 -

reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet:

FM A = Essigsäureethylester/Methanol 100/5 v/v
FM B = Essigsäureethylester/Methanol 80/20 v/v
FM C = Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/1
v/v/v
FM D = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak
350/75/75/10 v/v/v/v
FM E = Essigsäureethylester/Eisessig 99/1 v/v
FM F = Essigsäureethylester/Methanol/Eisessig 90/10/1 v/v/v
FM G = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v
FM H = Petrolether/Essigsäureethylester 1/1 v/v
FM I = Dichlormethan/Methanol/Eisessig 90/10/1.5 v/v/v
FM K = Dichlormethan/Isopropanol 9/1 v/v
FM L = Essigsäureethylester/Methanol 9/1 v/v
FM M = Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v
FM N = Dichlormethan/Essigsäureethylester 1/1 v/v
FM O = Dichlormethan/Methanol 95/5 v/v

In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Fp.: Schmelzpunkt

(Z): (Zersetzung)

DIEA: N,N-Diisopropyl-ethylamin

Boc: (1,1-Dimethylethoxy)carbonyl

TBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-
tetrafluoroborat

TsOH: p-Toluolsulfonsäure

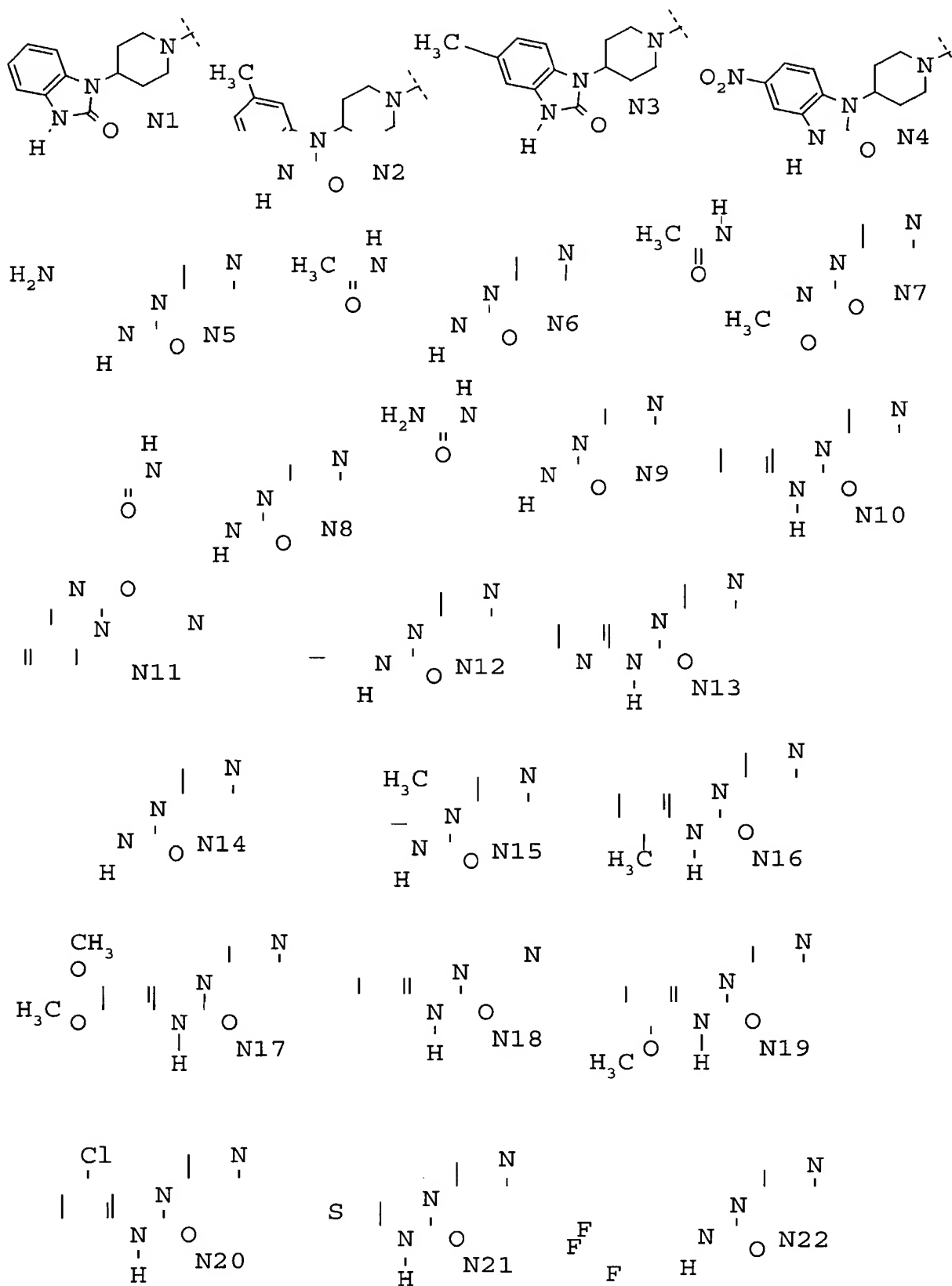
HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat

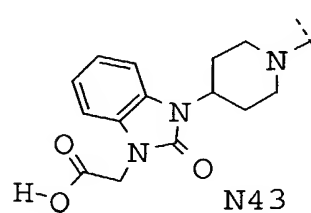
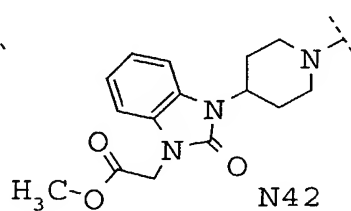
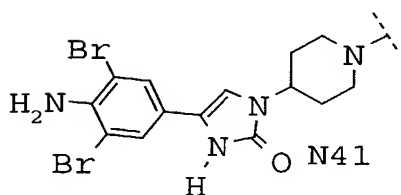
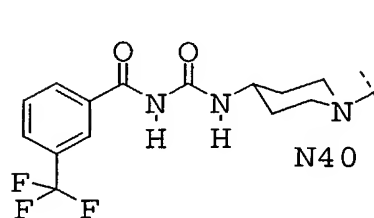
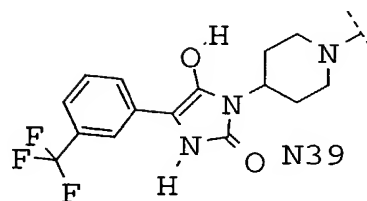
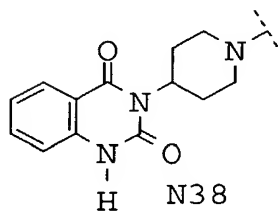
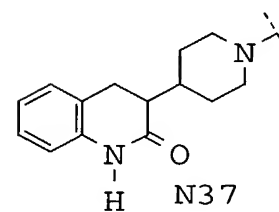
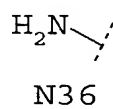
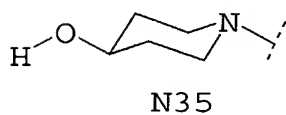
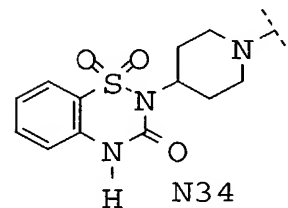
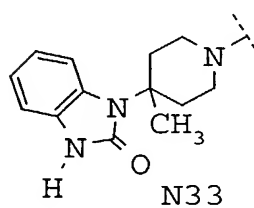
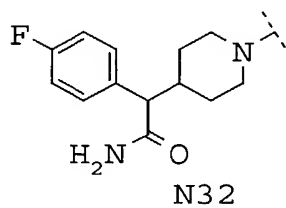
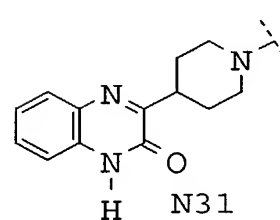
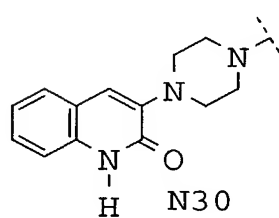
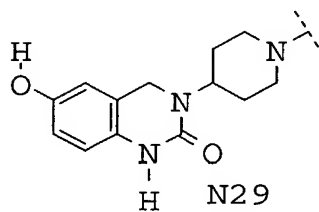
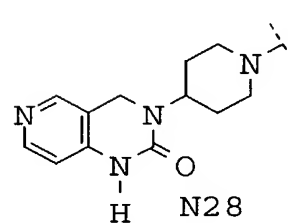
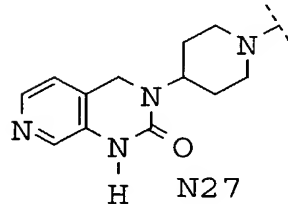
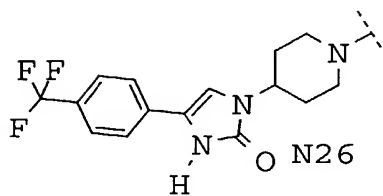
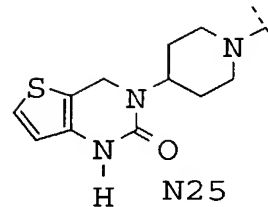
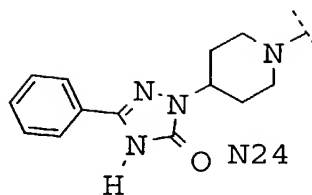
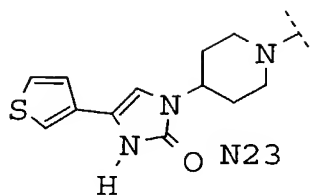
CDT: 1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol)

- 83 -

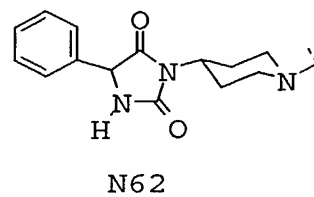
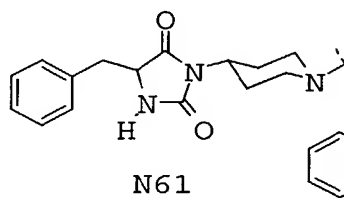
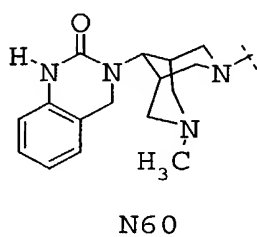
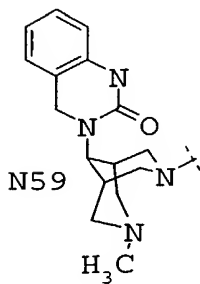
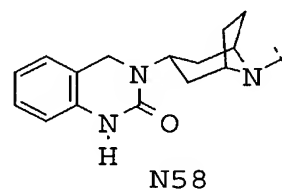
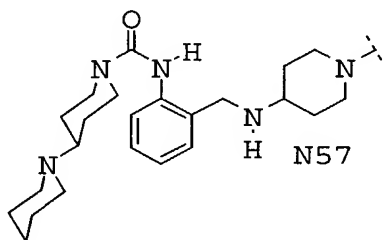
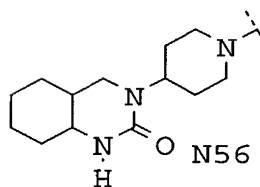
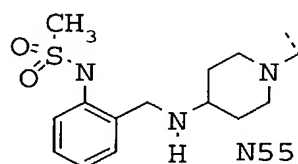
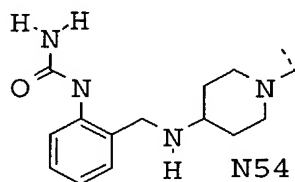
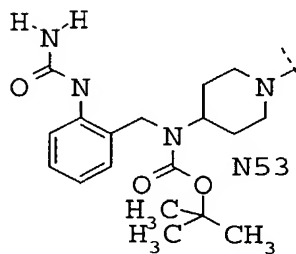
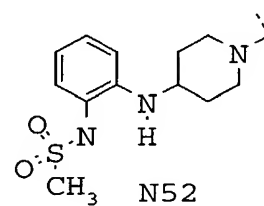
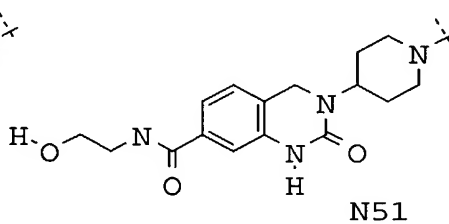
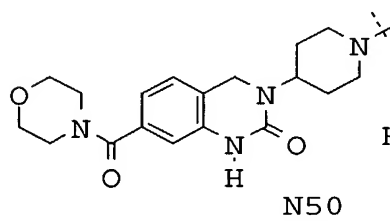
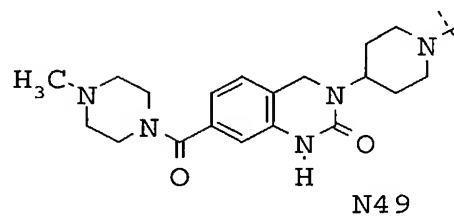
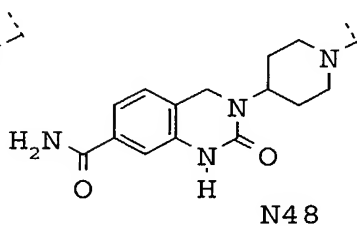
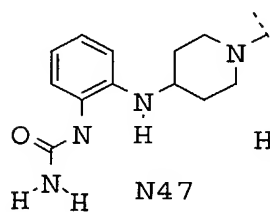
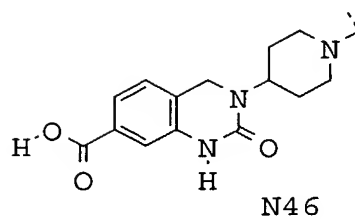
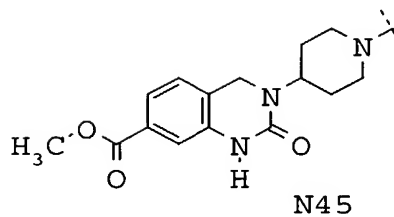
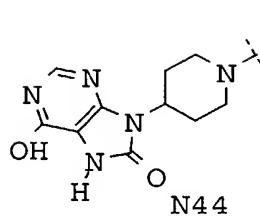
THF: Tetrahydrofuran
DMF: Dimethylformamid
Fmoc: (9-Fluorenylmethoxy)carbonyl
EE: Essigsäureethylester
PE: Petrolether
LM: Lösemittel
Lfd. Nr.: Laufende Nummer

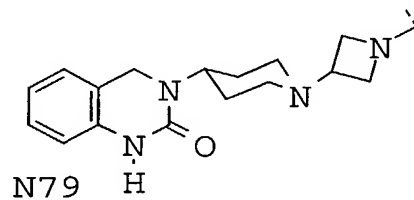
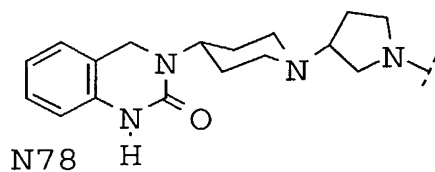
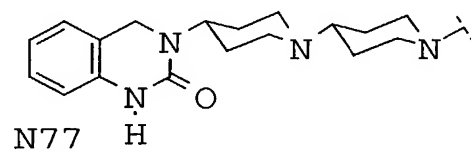
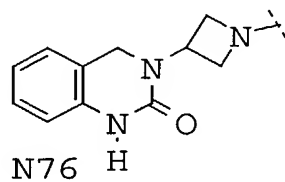
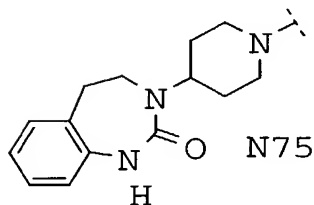
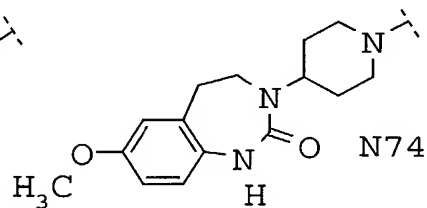
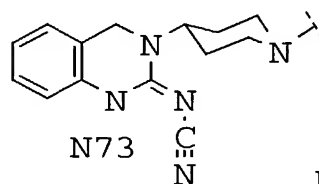
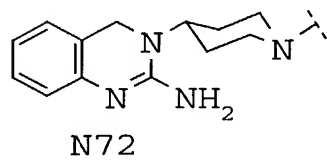
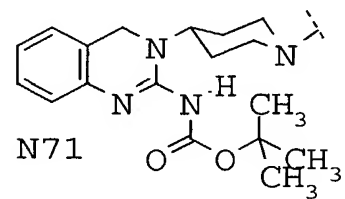
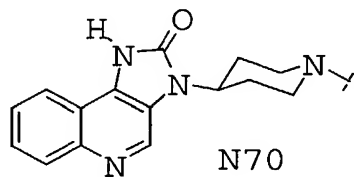
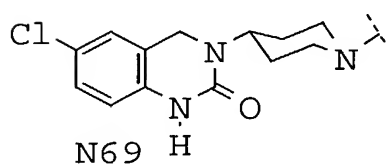
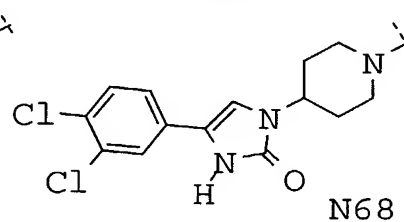
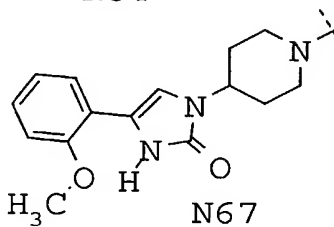
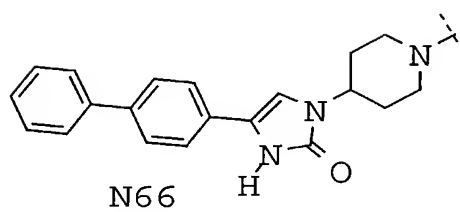
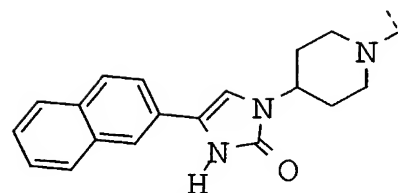
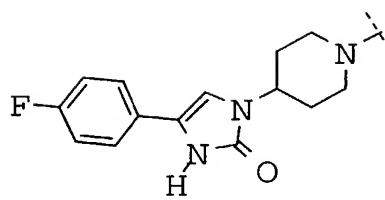
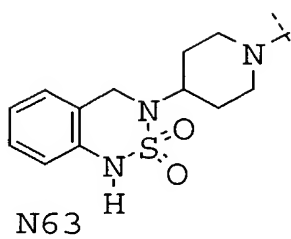
Die Bedeutung der in den Beispielen verwendeten, aus Buchstaben und Zahlen zusammengesetzten Symbole ergibt sich aus der folgenden Übersicht:



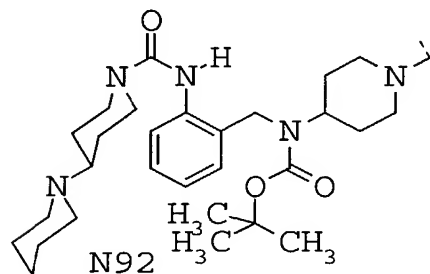
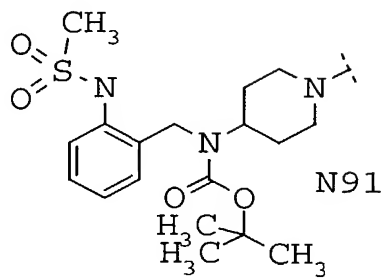
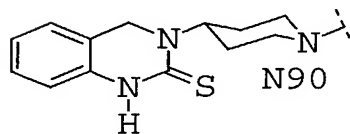
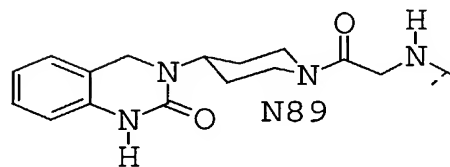
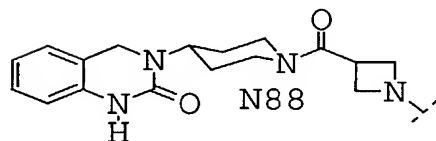
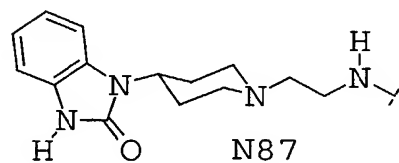
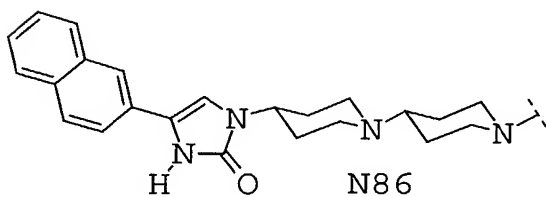
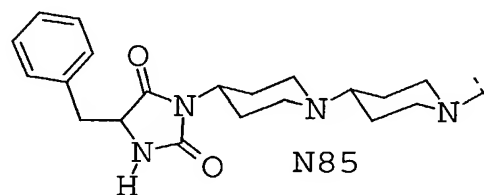
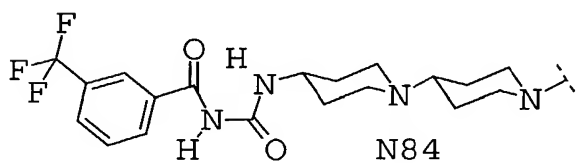
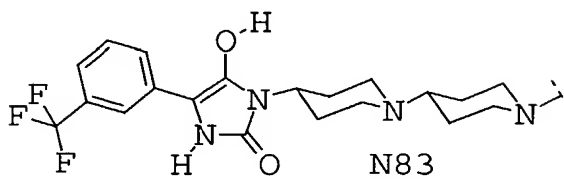
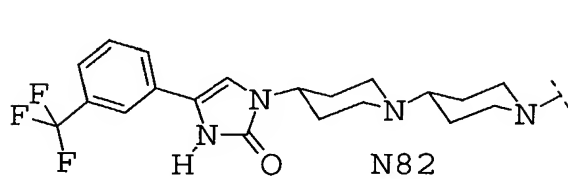
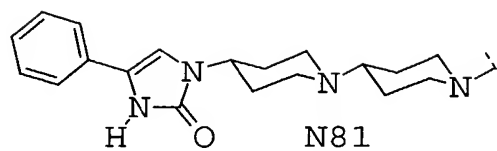
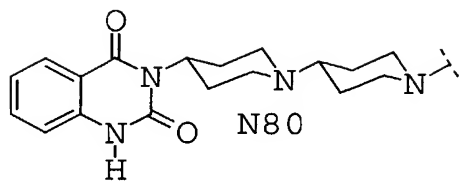


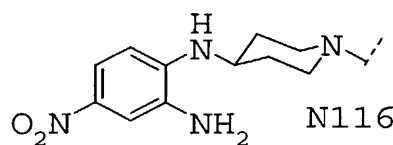
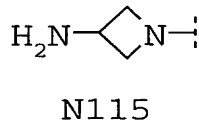
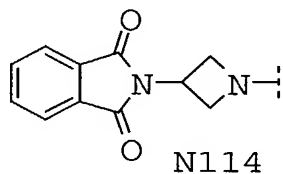
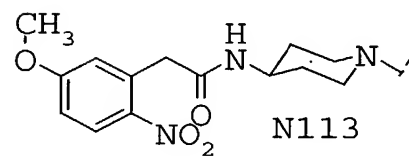
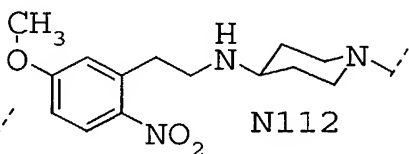
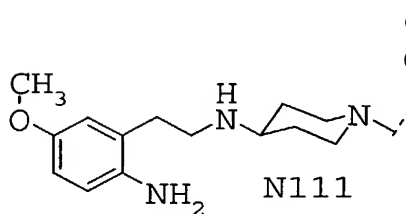
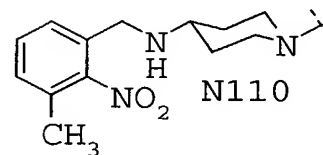
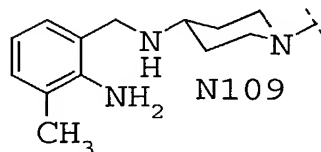
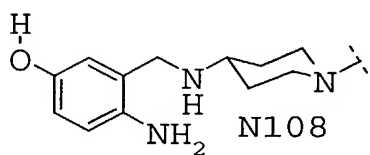
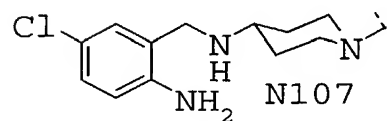
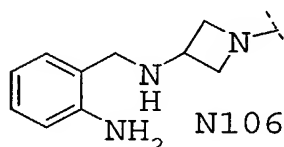
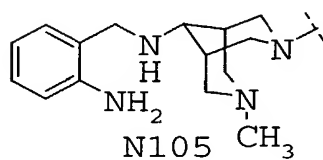
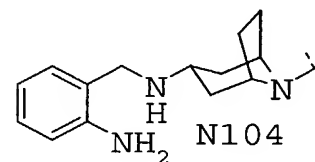
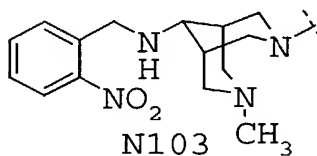
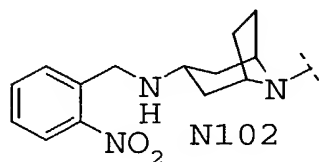
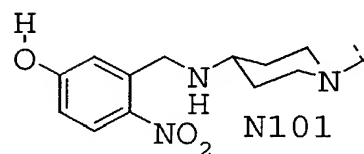
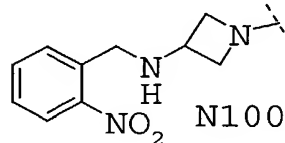
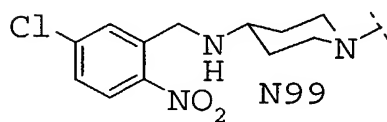
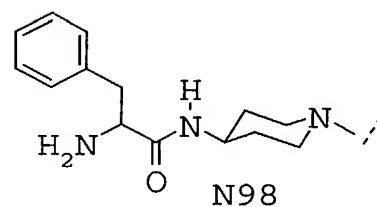
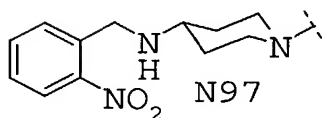
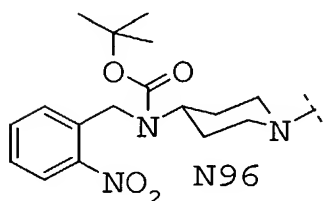
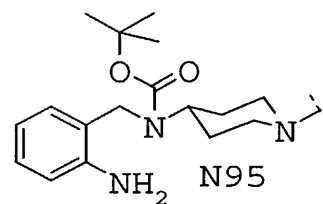
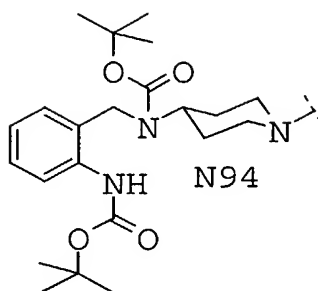
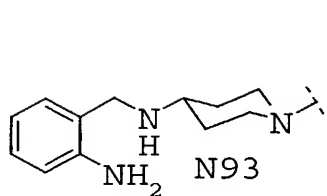
- 86 -

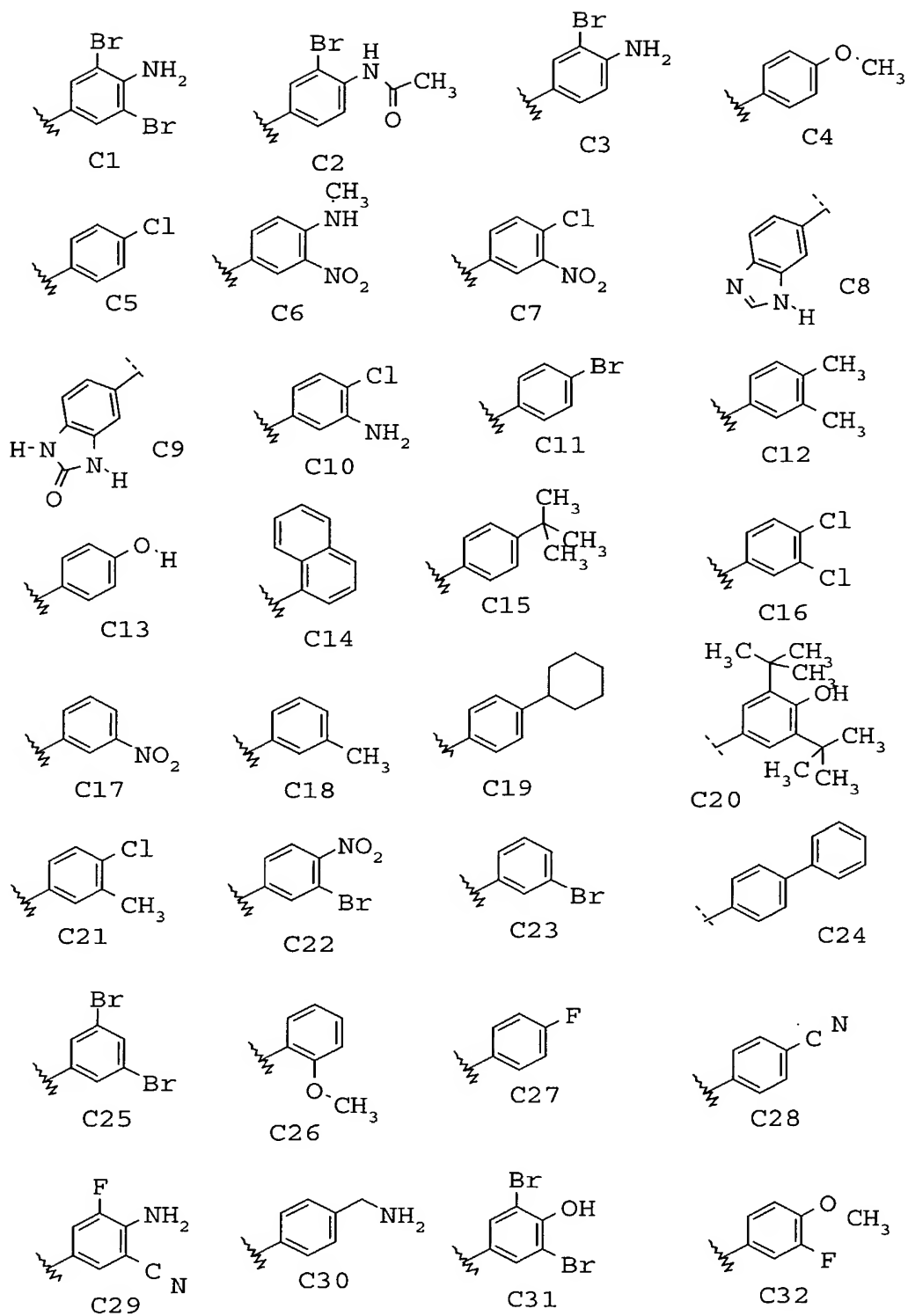


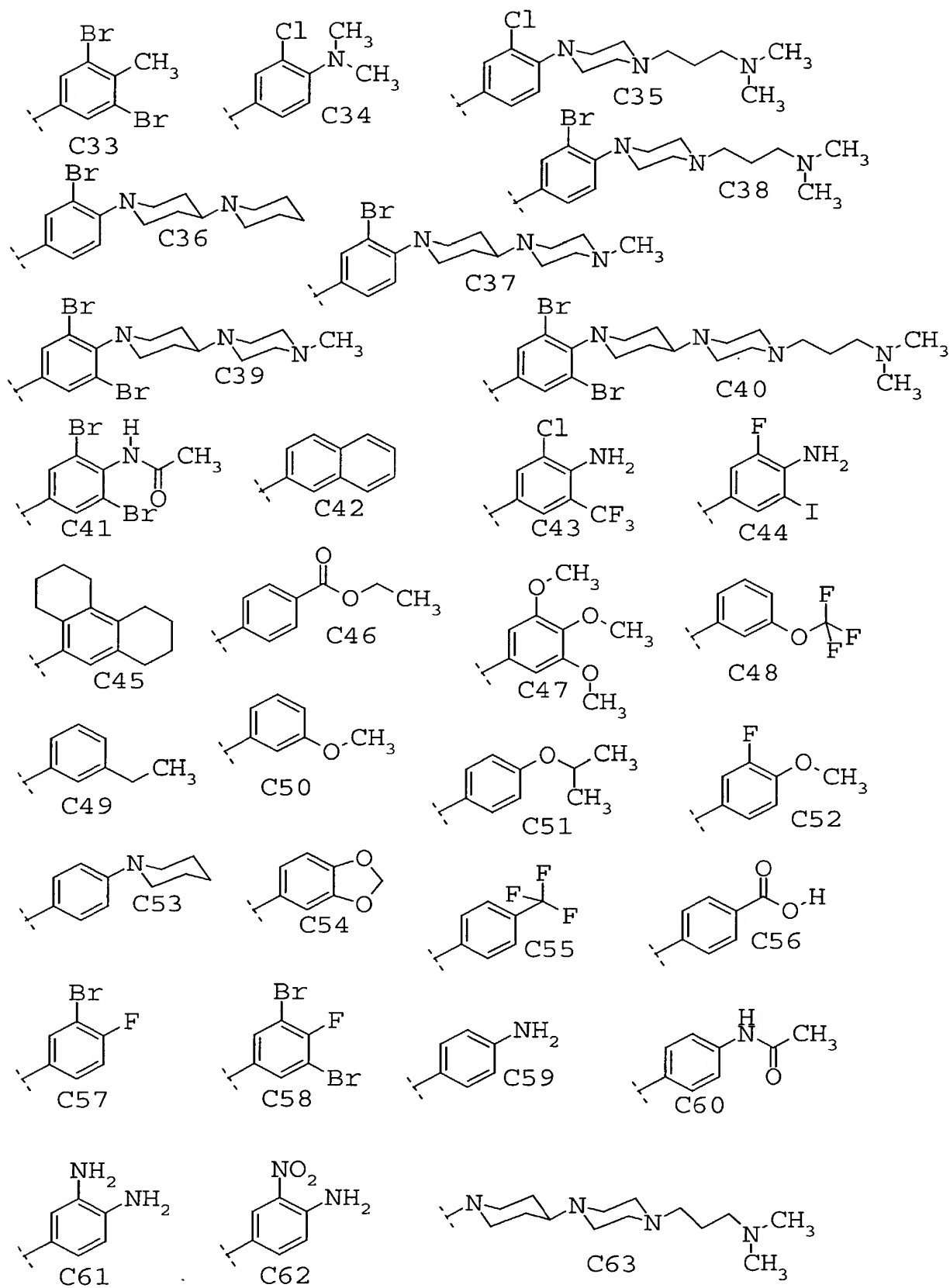


- 88 -

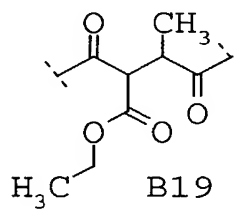
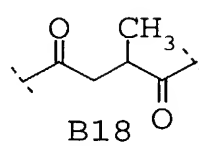
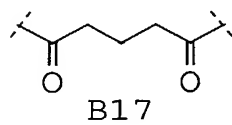
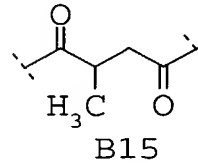
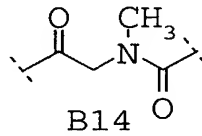
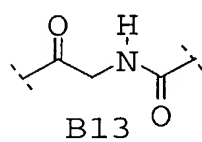
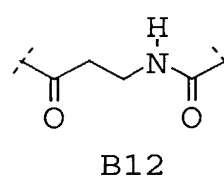
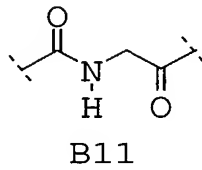
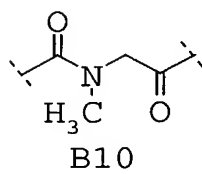
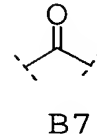
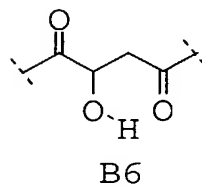
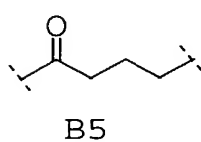
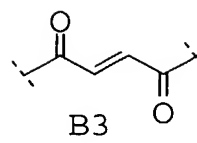
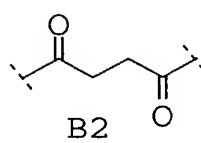
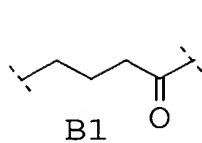








- 92 -

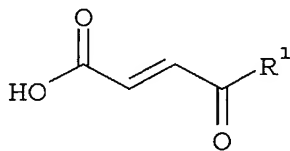


A. Herstellung von ZwischenverbindungenBeispiel A11-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-chlor-1-butanon

Zu der Lösung von 262 g (1.119 Mol) 1-(4-Aminophenyl)-4-chlor-1-butanon-hydrochlorid (Base: Fp. 88-89°C (Z), Hydrochlorid: Fp. 164-167°C (Z), hergestellt durch Umsetzung von 1-(4-Acetylaminophenyl)-4-chlor-1-butanon mit halbkonzentrierter Salzsäure) in einem Gemisch aus 1700 ml Eisessig und 850 ml Wasser tropfte man unter Rühren und äußerer Kühlung mit Eiswasser 115 ml (2.107 Mol) Brom. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, zweimal mit einer eiskalten Mischung aus jeweils 170 ml Eisessig und 85 ml Wasser, danach mit reinem Wasser gründlich gewaschen und im Vakuum bei einer Temperatur von 40°C getrocknet. Ausbeute: 293 g (74 % der Theorie). Fp.: 83-84 C.

Beispiel A2

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur:

(E)-4-(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)-4-oxo-2-butensäure

Das Gemisch aus 14.8 g (50.12 mMol) 3,5-Dibrom-4-fluor-acetophenon, 6.9 g (74.92 mMol) Glyoxylsäurehydrat und 150 ml Eisessig wurde 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Eisessig wurde etwa zur Hälfte abdestilliert, der erkaltete Ansatz anschließend bis zum Ausfallen eines gelben Niederschlags mit

- 94 -

Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man 4.9 g (28 % der Theorie) an schwach gelblichen Kristallen vom R_f 0.82 (FM F).

IR (KBr): 1705, 1672 (C=O)

MS : ESI: $(M-H)^- = 348/350/352$ (Br_2)

Entsprechend wurden erhalten:

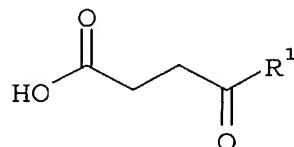
N	B	C	An-merkungen	% Ausb.	FM	Rf	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
OH	B3	C11	Kondensation unter Zusatz von TsOH	67				1691, 1666 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C12	Kondensation unter Zusatz von TsOH	72				1695, 1660 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C13	Kondensation unter Zusatz von TsOH	55			M+ = 192	1695, 1653 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C14	Kondensation unter Zusatz von TsOH	51				1701, 1668 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C15	Kondensation unter Zusatz von TsOH	79				1697, 1662 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C16		52			M+ = 243/245/247 (Cl ₂)	1709, 1689, 1666 (C=O)	139-141 (EtOH); gelb
OH	B3	C17	Kondensation unter Zusatz von TsOH	59				1697, 1678 (C=O)	orangefarbene Kristalle
OH	B3	C18	Kondensation unter Zusatz von TsOH	66				1705, 1687, 1666 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C19	Kondensation unter Zusatz von TsOH	86				1699, 1664 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C20	Kondensation unter Zusatz von TsOH	82				1703, 1660 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C21	Kondensation unter Zusatz von TsOH	73				1712, 1691, 1664 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C22	Kondensation unter Zusatz von TsOH	65			M+ = 299/301 (Br)	1707, 1678 (C=O); 1520, 1358 (NO ₂)	orange-gelbe Kristalle
OH	B3	C23	Kondensation unter Zusatz von TsOH	74				1714, 1697, 1669 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle

- 95 -

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	Rf	MS	IR [cm-1]	Fp. [°C]
OH	B3	C26		59				1703.0, 1664.5 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C27		43				1708.8, 1666.4 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C28		15				2233.4 (CN); 1712.7, 1666.4 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C29		4			M+ = 234	3429.2, 3350.2 (NH ₂); 2229.6 (CN); 1697.3, 1647.1 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C1		21					schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C33	Kondensation unter Zusatz von TsOH	78				1701, 1674 (C=O)	210-215; gelbe Kristalle
OH	B3	C34	Kondensation unter Zusatz von TsOH	33			(M+H)+ = 252.1, 254.1 (Cl)	1711, 1662 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C46	Kondensation unter Zusatz von TsOH	31					gelbe Kristalle
OH	B3	C47	Kondensation unter Zusatz von TsOH	36					gelbe Kristalle
OH	B3	C48	Kondensation unter Zusatz von TsOH	64					schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C49	Kondensation unter Zusatz von TsOH	72					schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C50	Kondensation unter Zusatz von TsOH	33				1700, 1670 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C51	Kondensation unter Zusatz von TsOH	54				1701, 1664 (C=O)	gelbe Kristalle
OH	B3	C52	Kondensation unter Zusatz von TsOH	32				1707, 1662 (C=O)	gelbe Kristalle
OH	B3	C53	Kondensation unter Zusatz von TsOH	50			M+ = 259	1718 (C=O)	orange-gelbe Kristalle
OH	B3	C54	Kondensation unter Zusatz von TsOH	34					gelbe Kristalle
OH	B3	C55	Kondensation unter Zusatz von TsOH	42	E	0.75		1709, 1693, 1668 (C=O)	schwach gelbliche Kristalle
OH	B3	C57		23	F	0.69	M+ = 271/274 (Br)	1709, 1689, 1664 (C=O)	138-140; schwach gelblich

Beispiel A3

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur:

4-(3-Brom-4-fluorphenyl)-4-oxobutansäure

Die Lösung von 6.2 g (0.023 Mol) (E)-4-(3-Brom-4-fluorphenyl)-4-oxo-2-butensäure in einem Gemisch aus 200 ml Ethanol und 25 ml Tetrahydrofuran wurde in Gegenwart von 1.0 g 10proz. Platinkohle bei Zimmertemperatur und einem Druck von 50 psi bis zur vollständigen Wasserstoffaufnahme hydriert. Der nach dem Entfernen von Katalysator und Lösemittel verbleibende Rückstand kristallisierte spontan und ergab nach gründlichem Waschen mit Diisopropylether 1.7 g (27 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 108-110°C und R_f 0.73 (FM F).
IR (KBr): 1711, 1687 (C=O) cm⁻¹
MS : ESI: (M-H)⁻ = 273/275 (Br)

Entsprechend wurden erhalten:

- 97 -

N	B	C	An- merkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
OH	B2	C26	H ₂ / R-Ni / EE	51				1708.8, 1664.5 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B2	C27	H ₂ / R-Ni / EE	61				1695.3, 1678.0 (C=O)	88-90 (EtOH/H ₂ O 1/2 v/v)
OH	B2	C29	H ₂ / R-Ni, EE/MeOH (2/3 v/v)	90				3494.8, 3375.2 (NH ₂); 2223.8 (CN); 1714.6, 1674.1 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B2	C16	H ₂ / Pd-C, EtOH/THF (10/1 v/v)	37	F	0.78	ESI: (M-H) ⁻ = 245/247/249 (Cl ₂)	1707, 1689 (C=O)	157-159
OH	B2	C58	H ₂ / Pt-C, EtOH/THF (5/1 v/v)	55	F	0.88	M ⁺ = 351/353/355 (Br ₂)	1705, 1689 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B2	C33	H ₂ / Pt-C, EtOH/THF (10/1 v/v)	99				1701, 1684 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A44-(4-Amino-3,5-Dibromphenyl)-4-oxobutansäure

Die Lösung von 50.0 g (0.213 Mol) 4-(4-Acetylaminophenyl)-4-oxobutansäure in 500 ml 80proz. Essigsäure wurde bei Zimmertemperatur tropfenweise mit der Lösung von 73.7 g (0.461 Mol) Brom in 150 ml Eiseesig versetzt. Die Mischung wurde abschließend noch 30 Minuten auf 50°C erwärmt. Der nach dem Abkühlen entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Diethylether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 40°C getrocknet. Man erhielt die gesuchte Verbindung vom Fp.

200-202 C in einer Ausbeute von 33.1 g (44 % der Theorie).

MS : M⁺ = 349/351/353 (Br₂)

IR (KBr): 3487.1, 3382.9 (NH₂); 1701.1, 1672.2 (C=O) cm⁻¹

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
OH	B2	C1	2 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH	44			M ⁺ = 349/351/353 (Br ₂)	3487.1, 3382.9 (NH ₂); 1701.1, 1672.2 (C=O)	200-202
H ₃ CO	B2	C1	2 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH / NaOAc	98					farblose Kristalle (aus MeOH)
OH	B2	C2	1 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH / NaOAc	26			M ⁺ = 313/315 (Br)	3315.4 (NH), 1708.8, 1670.3 (C=O)	186-187 (Diisopropyl- ether)
OH	B5	C1	2 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH / NaOAc	95				1699.2 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B5	C2	1 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH	79				3265.1 (NH), 1693.4, 1662.5 (C=O)	farblose Kristalle (aus Isopropanol / Wasser 1/2 v/v)
OH	B17	C1	2 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH	89				3487, 3388 (NH ₂); 1691, 1662 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B18	C1	2 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH	49	F	0.60		3458.2, 3361.7 (NH ₂); 1739.7 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B15	C1	2 Mol Br ₂ / 80proz. AcOH / NaOAc	75			ESI: (M+H) ⁺ = 363/365/367 (Br ₂)	1743 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A5

(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)-ethanon und (3-Brom-4-fluorphenyl)-ethanon

200.0 g (1.5 Mol) fein gepulvertes Aluminiumchlorid wurden unter Rühren und tropfenweise mit 69 g (0.5 Mol) p-Fluoraceto-phenon versetzt, wobei sich die Mischung bis auf 70°C erwärmte. Man hielt noch 20 Minuten bei 75 - 80°C und tropfte dann bei dieser Temperatur und innerhalb von 2.5 Stunden 184 g

- 99 -

(1.15 Mol) Brom ein. Abschließend wurde noch 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Die erkaltete und entfärbte Mischung wurde zwischen Wasser und tert.-Butylmethylether verteilt. Aufarbeitung der organischen Phase ergab 130 g eines braunschwarzen Öls, das an Kieselgel unter Verwendung von Toluol zum Eluieren in 2 Fraktionen aufgetrennt wurde:

- a) 41.2 g (28 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 59-62°C und $R_f = 0.53$ (Toluol), die spektroskopisch als 1-(3,5-Dibrom-4-fluorphenyl)-1-ethanon identifiziert wurden.

IR (KBr): 1685 (C=O) cm^{-1}

MS : $M^+ = 294/296/298$ (Br_2)

- b) 46.0 g (42 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 52-55°C und $R_f = 0.41$ (Toluol), die spektroskopisch als 1-(3-Brom-4-fluorphenyl)-1-ethanon identifiziert wurden.

IR (KBr): 1682 (C=O) cm^{-1}

MS : $M^+ = 216/218$ (Br)

Entsprechend wurde erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
-	H_3CCO	C33	$\text{Br}_2 / \text{AlCl}_3$	76		1685 (C=O)	94-98 (Isopropanol)

Beispiel A6

γ -Oxo-1H-benzimidazol-5-butansäure

Hergestellt analog Beispiel 5 aus γ -Oxo-1H-benzimidazol-5-butansäuremethylester, Lithiumhydroxid und Wasser in Gegenwart von Tetrahydrofuran in einer Ausbeute von 78 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 251-255°C (Z).

IR (KBr): 1672.2 (C=O) cm^{-1}

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
OH	B2	C1	NaOH / Dioxan / H ₂ O	90	3485.2, 3382.9 (NH ₂); 1701.1, 1672.2 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B2	C41	NaOH / Dioxan / H ₂ O	89	3247.9 (NH); 1710.8, 1689.5 (C=O)	
H ₃ CO	B14	C1	NaOH / Dioxan / H ₂ O	55		
OH	B2	C45	NaOH / MeOH / H ₂ O	96	1697, 1674 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B2	C9	LiOH / THF / H ₂ O	99	3356.6, 3223.2 (NH); 1718.5, 1689.5, 1660.6 (C=O)	farblose Kristalle

Beispiel A7

4-(3,5-Dibromphenyl)-4-oxobutansäure

Die Lösung von 3.5 g (0.01 Mol) 4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutansäure in 50 ml 1N wässriger Schwefelsäure wurde unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -5 bis 0°C tropfenweise mit der Lösung von 0.76 g (0.011 Mol) Natriumnitrit in 10 ml Wasser behandelt. Man rührte noch 30 Minuten bei einer Temperatur von 0°C, tropfte dann unter Einhaltung der gleichen Temperatur 50 ml unterphosphorige Säure ein und rührte abermals 1 Stunde bei einer Temperatur von 0°C. Dabei entfärbte sich die Mischung und es fiel eine farblose kristalline Substanz aus. Man verdünnte den Ansatz mit 100 ml Wasser, nutschte den entstandenen Niederschlag ab, wusch ihn gründlich mit Wasser und trocknete ihn im Umlufttrockenschrank. Man erhielt 3.1 g (92 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 137-138°C.

IR (KBr): 1705.0 (C=O) cm⁻¹

MS : M⁺ = 334/336/338 (Br₂)

- 101 -

Beispiel A8

1-[[1.4']Bipiperidiny1-4-yl]-1,3-dihydro-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-2(2H)-imidazolon-bis-(trifluoracetat)

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 1-[1'-(Dimethylethoxycarbonyl)-[1.4']bipiperidiny1-4-yl]-1,3-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazolon und Trifluoressigsäure in Gegenwart von Dichlormethan als Lösemittel in einer Ausbeute von 71 % der Theorie. Farblose Kristalle.

IR (KBr): 1679.7 (C=O) cm^{-1}

MS : $M^+ = 394$

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N87	H	-	CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	97				1701.1, 1674.1 (C=O)	Amorphes Bis- (trifluoracetat)
N81	H	-	CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	47			M ⁺ = 326	1678 (C=O)	Amorphes Bis- (trifluoracetat)
N93	B2	C1	aus N94-B2-C1 mit CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	59			M ⁺ = 536/538/540 (Br ₂)		Farbloses kristallines Trifluoracetat
N89	H	-	CF ₃ CO ₂ H	77			M ⁺ = 288	1662.5 (C=O); 1207.4, 1176.5, 1132.1 (Trifluoracetat)	Farbloses kristallines Trifluoracetat
N4	H	-	CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	37				3292.3 (NH); 1714.6 (C=O); 1516.0, 1494.7, 1334.7 (NO ₂)	
N85	H	-	CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	99				1712, 1676 (C=O)	Farbloses kristallines Trifluoracetat
N86	H	-	CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	96					Farbloses kristallines Bis- (trifluoracetat)
N98	CH ₂ Ph	-	aus Boc-N98-CH ₂ Ph und CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	92	D	0.68		3485, 3379 (NH, NH ₂); 1670.3 (C=O)	Farbloses kristallines Bis- (trifluoracetat), aus Diisopropylether / Ethanol 9/1 v/v
N93	CH ₂ Ph	-	aus N95-CH ₂ Ph und CF ₃ CO ₂ H / CH ₂ Cl ₂	99	D	0.74			

Beispiel A9

4-Amino-3-brombenzenbutansäure

Die Mischung aus 0.13 g (0.008662 Mol) 4-Acetylamino-3-brombenzenbutansäure und 10 ml konz. Salzsäure wurde 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Erkalten ausgefallenen farblosen, nadelförmigen Kristalle vom R_f 0.53 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v) wurden spektroskopisch als das Hydrochlorid der gesuchten 4-Amino-3-brombenzenbutansäure identifiziert. Die Kristalle wurden in wenig Wasser gelöst,

- 103 -

die entstandene Lösung mittels konzentrierter Kaliumcarbonat-Lösung auf pH 6 gebracht. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet. Ausbeute: 1.35 g (60 % der Theorie).

IR (KBr): 3440.8, 3357.9 (NH); 1693.4 (C=O) cm^{-1}

Entsprechend wurde erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
OH	B17	C59	konz. HCl	92				3464, 3352 (NH); 1705, 1653 (C=O)	farblose Kristalle
OH	B18	C59	konz. HCl	92	I	0.66		3483.2, 3398.4, 3375.2 (NH ₂); 1705.0, 1656.8 (C=O)	170-172 (Wasser)
OH	B15	C59	aus 4-(4-Aminophenyl)-2-ethoxycarbonyl-3-methyl-4-oxobutansäure-ethylester; ethanolische HCl/ halbkonz. HCl 5/2 v/v	60	F	0.8	ESI: (M+H) ⁺ = 208	1712, 1689 (C=O)	

Beispiel A10

3-{1-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-
3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3,4-Dichlor- γ -oxobenzenbutansäure und 3-(4-Piperidinyl)-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon in Gegenwart von TBTU in einer Ausbeute von 73 % der Theorie.

Farblose Kristalle vom Fp. 224-226°C und R_f 0.15 (FM EE).

IR (KBr): 1666 (C=O) cm^{-1}

MS : ESI: (M+H)⁺ = 482/484/486 (Cl₂)

Entsprechend wurden hergestellt:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N10	B2	C57	THF als LM; DIEA als Base	73	G	0.75	M ⁺ = 487/489 (Br); ESI: (M+Na) ⁺ = 510/512 (Br); (2M+Na) ⁺ = 997/999/1001 (Br)	3205 (NH); 1666, 1645 (C=O)	farblose Kristalle
N10	B2	C58	THF als LM; DIEA als Base	78	F	0.82	ESI: (M+Na) ⁺ = 588/590/592 (Br ₂)	1660 (C=O)	212-215
N94	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	66	H	0.65	M ⁺ = 736/738/740 (Br ₂)	3469, 3357 (NH, NH ₂); 1751, 1691, 1649 (C=O)	
N89	Boc	-	aus N10-H und N-Boc-Glycin, THF/DMF 1/1 als LM; DIEA als Base	76			M ⁺ = 388	3427.3, 3321.2 (NH, NH ₂); 1722.3, 1666.4, 1645.2 (C=O)	272-275
N88	Ph ₂ CH	-	aus N10-H und 1-Benzhydryl-azetidin-3-carbonsäure; THF als LM; DIEA als Base	64			M ⁺ = 480	1664.5 (C=O)	Hydrochlorid: 164-165

Beispiel A114-Acetylaminobenzenbutansäure

Hergestellt analog Beispiel 10, jedoch unter Verwendung von Ethanol als Lösemittel, aus 4-Aminobenzenbutansäure und Acetanhydrid in einer Ausbeute von 62 % der Theorie. Farblose Kristalle.

IR (KBr): 3342.4 (NH); 1714.6, 1643.4 (C=O) cm⁻¹

Entsprechend wurde, jedoch in Abwesenheit eines Lösemittels und unter Verwendung von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator, erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
H ₃ CO	B2	C41	Ac ₂ O/TsOH/130°C	38	M ⁺ = 405/407/409 (Br ₂)		farblose Kristalle

Beispiel A123-[1'-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-[1.4']bipiperidiny1-4-yl]-5-(phenylmethyl)-imidazolidin-2,4-dion

Die Mischung aus 5.5 g (20.2 mMol) 3-(4-Piperidiny1)-5-(phenylmethyl)-imidazolidin-2,4-dion, 4.0 g (20.1 mMol) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinon, 8 ml (20 mMol) Titan(IV)-isopropylat und 100 ml wasserfreiem Ethanol wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Dann gab man 0.89 g (13.45 mMol) 95proz. Natriumcyanoborhydrid zu, stellte durch tropfenweise Zugabe von Eisessig auf pH 5 und ließ über Nacht bei Zimmertemperatur rühren. Das Gemisch wurde in 200 ml Wasser eingerührt und vom entstandenen Niederschlag befreit. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, bis kein Ethanol mehr überging, die verbleibende wässrige Phase natronalkalisch gestellt und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Übliche Aufarbeitung der Dichlormethan-Extrakte ergab 5.0 g (54 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

IR (KBr): 1772, 1712 (C=O) cm^{-1}

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [$^{\circ}\text{C}$]
N86	Boc	-	aus N65-H und N-Boc-4-piperidinon	6		1682, 1632 (C=O)	farblose Kristalle
N78	CH ₂ Ph	-	aus N10-H und N-Benzyl-3-pyrrolidinon	33	M ⁺ = 390	3305 (NH); 1666 (C=O)	farblose Kristalle
N77	Boc	-	aus N12-H und N-Boc-4-piperidinon	38	M ⁺ = 426	3435 (NH); 1684 (C=O)	farblose Kristalle
N82	Boc	-	aus N22-H und N-Boc-4-piperidinon	86	M ⁺ = 494	1676, 1645 (C=O)	farblose Kristalle
N103	CH ₂ Ph	-	aus o-Nitrobenzylamin und 7-Methyl-3-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on	35	M ⁺ = 380	3417.7 (NH); 1668.3 (C=O); 1355.9 (NO ₂)	schwach gelbes Öl

- 106 -

Beispiel A13N-(2-Aminophenylmethyl)-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin

Zu der Mischung aus 80.0 g (270.8 mMol) N-(2-Aminophenylmethyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin, 39.2 ml (280 mMol) Triethylamin, 500 ml Dioxan und 450 ml Wasser tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 5-10°C und innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 60.6 g (278 mMol) Di-tert.butyldicarbonat in 400 ml Dioxan. Man rührte noch 3 Stunden bei äußerer Kühlung mit Eiswasser, dann 60 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Dioxan wurde im Vakuum abdestilliert, der wässrige Rückstand mit insgesamt 1 l Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigester-Auszüge wurden einmal mit 200 ml Wasser, zweimal mit je 250 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das verbliebene bräunliche Öl wurde in 150 ml Diisopropylether aufgenommen und schied beim Stehenlassen nach ca. 15 Stunden farblose Kristalle aus, die abgenußt und getrocknet wurden. Ausbeute: 31.5 g (29 % der Theorie).

IR (KBr): 3438.8, 3363.7 (NH, NH₂); 1666.4, 1639.4 (C=O) cm⁻¹

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f
N96	CH ₂ Ph	-	aus N97-CH ₂ Ph und Boc ₂ O	98	K	0.81
N94	CH ₂ Ph	-	aus N95-CH ₂ Ph und Boc ₂ O	98		
N71	CH ₂ Ph	-	aus N72-CH ₂ Ph und Boc ₂ O	11		

Beispiel A144-Dimethylamino-3-chloracetophenon

- 107 -

Die Mischung aus 9.45 g (0.05 Mol) 3,4-Dichloracetophenon, 6.2 ml (0.1 Mol) Dimethylamin und 2 ml DIEA wurde 20 Stunden im Autoklaven und bei einer Reaktionstemperatur von 120°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel säulenchromatographisch unter Verwendung von anfangs Toluol, dann tert.-Butyl-methylether zum Eluieren gereinigt. Die geeigneten Eluate wurden vereinigt und ergaben nach üblicher Aufarbeitung 5.6 g (57 % der Theorie) der gesuchten Substanz als farbloses Öl.

IR (KBr): 1678 (C=O) cm^{-1}

MS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 198/200$ (Cl); $(\text{M}+\text{Na})^+ = 220/222$ (Cl);
 $(2\text{M}+\text{Na})^+ = 417/419$ (Cl)

Entsprechend wurde erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
N116	Boc	-	aus 1-(Dimethylethoxy-carbonyl)-4-piperidinamin, 2-Fluor-5-nitroanilin und K_2CO_3 in DMSO / H_2O 4/1 v/v	100			rotbraunes Öl
N4	CH_2Ph	-	aus 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinamin, N-(Dimethylethoxy-carbonyl)-2-fluor-5-nitroanilin in DMSO / 100°C	82	$\text{M}^+ = 352$		gelbe Kristalle

Beispiel A15

1-(Diphenylmethyl)-3-[(2-nitrophenylmethyl)amino]-azetidin

Die Mischung aus 45.0 g (0.189 Mol) 3-Amino-1-(diphenylmethyl)-azetidin, 28.7 g (0.190 Mol) 2-Nitrobenzaldehyd und 280 ml Methanol wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Dann gab man 7.4 g (0.196 Mol) Natriumborhydrid, nach weiteren 2

- 108 -

Stunden abermals 6.0 g Natriumborhydrid und 300 ml Methanol und nach nochmals 16 Stunden 4.0 g Natriumborhydrid zu und rührte nochmals 4 Stunden bei Zimmertemperatur. Die Mischung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Dichlormethan und 200 ml Wasser behandelt. Man filtrierte, trocknete die Methylenchloridphase über Natriumsulfat und befreite sie vom Lösemittel. Der Rückstand wurde an Kieselgel (30-60 µm) unter Verwendung von Dichlormethan/EE/MeOH/Cyclohexan/konz. Ammoniak (59/25/7.5/7.5/1 v/v/v/v/v) zum Eluieren, dann an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/EE (1/1 v/v) als Eluens chromatographisch gereinigt. Nach Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen erhielt man 20.0 g (28 % der Theorie) der gesuchten Verbindung in Form eines schwach gelben Öls.

IR (KBr): 1342 (NO₂) cm⁻¹

MS : ESI: (M+H)⁺ = 374; (M+Na)⁺ = 396

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	MS	Fp. [°C]
N97	CH ₂ Ph	-	aus 2-Nitrobenzaldehyd, 4-Amino-1-benzylpiperidin und NaBH ₄ / MeOH	91		schwach gelbes Öl
N99	CH ₂ Ph	-	aus 5-Chlor-2-nitrobenzaldehyd, 4-Amino-1-benzylpiperidin und NaBH ₄ / MeOH	92		schwach gelbes Öl
N101	CH ₂ Ph	-	aus 5-Hydroxy-2-nitrobenzaldehyd, 4-Amino-1-benzylpiperidin und NaBH ₄ / MeOH	81	M ⁺ = 341	182; schwach gelbe Kristalle
N102	CH ₂ Ph	-	aus 2-Nitrobenzaldehyd, 8-(Phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylamin und NaBH ₄ / MeOH	76	M ⁺ = 351; ESI: (M+H) ⁺ = 352	schwach gelbes Öl
N110	CH ₂ Ph	-	aus 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd, 4-Amino-1-benzylpiperidin und NaBH ₄ / MeOH	100		

Beispiel A163-[(2-Aminophenylmethyl)amino]-1-(diphenylmethyl)-azetidin

Die Lösung von 20.0 g (0.5355 Mol) 1-(Diphenylmethyl)-3-[(2-nitrophenylmethyl)amino]-azetidin in 200 ml Methanol wurde in Gegenwart von 4 g 5proz. Rhodiumkohle 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhielt 17.7 g (96 % der Theorie) eines farblosen hochviskosen Öls, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

$R_f = 0.75$ (Dichlormethan/EE/MeOH/Cyclohexan/konz. Ammoniak
59/25/7.5/7.5/1 v/v/v/v/v)

MS: $M^+ = 343$; ESI: $(M+H)^+ = 344$; $(M+Na)^+ = 366$

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N93	CH ₂ Ph	-	aus N97-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	97	D	0.64		farbloses Öl
N104	CH ₂ Ph	-	aus N102-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	68				farbloses Öl
N105	CH ₂ Ph	-	aus N103-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	94				farbloses Öl
N107	CH ₂ Ph	-	aus N99-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	95	D	0.74		farbloses Öl
N95	CH ₂ Ph	-	aus N96-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	38	D	0.87		farblose Kristalle
N108	CH ₂ Ph	-	aus N101-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	99	D	0.47	3338 (NH)	farblose Kristalle
H ₃ CO	B2	C61	aus H ₃ CO-B2-C62, H ₂ , R-Ni, EE	95			3458.2, 3408.0, 3357.9 (NH ₂); 1732.0, 1706.9, 1658.7 (C=O)	117
N109	CH ₂ Ph	-	aus N110-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	98	D	0.42		farbloses Öl
HO	B2	C10	aus HO-B2-C7, H ₂ , Pt-C, MeOH	20			3475.5, 3377.2 (NH ₂); 1716.5, 1679.9 (C=O)	farblose Kristalle
N111	CH ₂ Ph	-	aus N112-CH ₂ Ph, H ₂ , 5proz. Rh-C, MeOH	99	D	0.31		

- 110 -

Beispiel A17

3-{[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl}-azetidin-hydrochlorid

Die Lösung von 2.07 g (4.0033 mMol) 1-(Diphenylmethyl)-3-{[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl}-azetidin-hydrochlorid in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 2 ml Wasser wurde bei einer Temperatur von 50°C und in Gegenwart von 0.5 g 10proz. Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Entfernung des Katalysators und des Lösemittels erhielt man 1.36 g (97 % der Theorie) der gesuchten Verbindung in Form einer farblosen, porösen Substanz.

IR (KBr): 1652.9 (C=O) cm^{-1}

MS : $M^+ = 314$

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
N53	H	-	aus N53-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	83	D	0.07		3433.1, 3323.2 (NH, NH ₂); 1681.8 (C=O)	farblose Kristalle
N58	H	-	aus N58-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	88	D	0.32			farblos, amorph
N59	H	-	aus N59-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	83	D	0.18			farbloses Öl
N60	H	-	aus N60-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH, vermutlich Gemisch von geometrischen Isomeren	91					farbloses Öl
N61	H	-	aus N61-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	66	D	0.24			Kristalle
N71	H	-	aus N71-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	91	D	0.15			farblose Kristalle
N92	H	-	aus N92-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	52	D	0.42	M ⁺ = 499	1687.6, 1660.6 (C=O)	farbloses Öl
N94	H	-	aus N94-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	84					farblos, amorph
N79	H	-	aus N79-CHPh ₂ , H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH / 1N aq. HCl (10/1 v/v)	65	D	0.17	ESI: (M+H) ⁺ = 287	1662 (C=O)	
N76	H	-	aus N76-CHPh ₂ , H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH / 1N aq. HCl (2/1 v/v)	20	D	0.22	ESI: (M+H) ⁺ = 204		
N5	H	-	aus N4-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, AcOH	92				3375.2, 3236.4 (NH, NH ₂); 1678.0 (C=O)	farblose Kristalle
N16	H	-	aus N16-CH ₂ Ph, H ₂ , 20proz. Pd-C, MeOH	99					
N29	H	-	aus N29-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	54				3246 (NH); 1658 (C=O)	> 260 (MeOH)
N78	H	-	aus N78-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	71	M	0.35		3205 (NH); 1666 (C=O)	farblose Kristalle
N74	H	-	aus N74-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	70	M	0.44	ESI: (M+H) ⁺ = 276; (M-H) ⁻ = 276; (2M+H) ⁺ = 551; (2M-H) ⁻ = 549	3323, 3222 (NH); 2852, 2833 (OCH ₃); 1658 (C=O)	farblose Kristalle
N91	H	-	aus N91-CH ₂ Ph, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	96	D	0.18		1689.5 (C=O); 1367.4, 1155.3 (SO ₂ -N)	farblos, amorph
-	H	C63	aus PhCH ₂ -C63, H ₂ , 10proz. Pd-C, MeOH	93			ESI: (M+H) ⁺ = 255		farbloses Öl

- 112 -

Beispiel A186-Chlor-3,4-dihydro-3-(4-piperidiny1)-2(1H)-chinazolinon

Zu der Lösung von 4.5 g (12.645 mMol) 6-Chlor-3,4-dihydro-3-[(1-(phenylmethyl)-4-piperidiny1)-2(1H)-chinazolinon in 100 ml wasserfreiem Ethylenchlorid gab man 2.17 g (15.178 mMol) Chlorkohlensäure-1-chlorethylester und kochte 1 Stunde unter Rückfluß. Nach Zugabe von 20 ml Methanol kochte man weitere 3 Stunden unter Rückfluß. Man ließ erkalten, gab 1.05 ml 12M Salzsäure zu und dampfte im Vakuum ein. Der Rückstand wurde nacheinander mit Petrolether und mit Diethylether sorgfältig verrieben. Die Kristalle wurden in wenig Wasser aufgenommen, die erhaltene Lösung deutlich natronalkalisch gestellt und mit EE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigesterauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum zur Trockene gebracht. Die verbleibenden Kristalle wurden mit Diisopropylether verrieben und abgenutscht. Nach dem Trocknen im Umlufttrockenschrank erhielt man 3.21 g (96 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

Beispiel A194-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-5-yl)-4-oxobutansäuremethylester

Die Mischung aus 20.0 g (0.09 Mol) 4-(3,4-Diaminophenyl)-4-oxobutansäuremethylester, 16.2 g (0.1 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 250 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren 90 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in 500 ml Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und mit Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 14.85 g (67 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

- 113 -

IR (KBr): 1728.1, 1699.2, 1674.1 (C=O) cm^{-1}

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [$^{\circ}\text{C}$]
N58	CH ₂ Ph	-	aus N104-CH ₂ Ph und CDI in DMF	18			M ⁺ = 347	1664.5 (C=O)	
N59	CH ₂ Ph	-	Diastereomeren-gemisch, teilweise trennbar; aus N105-CH ₂ Ph und CDI in DMF	22			ESI: (M+H) ⁺ = 377		farblos, amorph
N69	CH ₂ Ph	-	aus N69-CH ₂ Ph und CDI in DMF	46	D	0.84			farblose Kristalle (Aceton)
N61	CH ₂ Ph	-	aus N-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny]-D,L-phenylglycinamid und CDI in DMF	93	D	0.6	M ⁺ = 363	3249.9 (NH); 1764.8, 1708.8 (C=O)	farblose Kristalle (Diisopropylether)
N16	CH ₂ Ph	-	aus N109-CH ₂ Ph und CDI in DMF	45				1662.5 (C=O)	
N29	CH ₂ Ph	-	aus N108-CH ₂ Ph und CDI in DMF	50				1664 (C=O)	farblose Kristalle
N76	CHPh ₂	-	aus N106-CH ₂ Ph und CDI in DMF	6				1669 (C=O)	farblose Kristalle (Diisopropylether)
N76	CHPh ₂	-	aus N106-CH ₂ Ph und CDI in DMF	32				3207 (NH); 1660 (C=O)	farblose Kristalle (Diisopropylether)
N74	CH ₂ Ph	-	aus N111-CH ₂ Ph und CDI in DMF	84	D	0.71			farblose Kristalle
N4	Boc	-	aus N116-Boc und CDI in THF	6	D	0.57	M ⁺ = 362		schwach gelbe Kristalle

Beispiel A20

N-[(2-Aminocarbonylaminophenyl)methyl]-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin

Zu der Lösung von 7.91 g (0.02 Mol) N-[(2-Aminophenyl)methyl]-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin in einem Gemisch aus 5.5 ml Eisessig und 80 ml Wasser gab man 2.0 g (0.03 Mol) Natriumcyanat und rührte über Nacht bei Zimmertemperatur. Das Gemisch wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung schwach alkalisch gestellt,

- 114 -

dann mit EE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essig-
esterextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat
getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 8.7 g (99 %
der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.71 (FM D), die
ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden.

Beispiel A21

N-{2-{[1.4']Bipiperidinyl-1'-ylcarbonylamino}phenylmethyl}-N-
(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin

Die Mischung von 2.56 g (15.6 mMol) CDT, 5.14 g (13 mMol)
N-[(2-Aminophenyl)methyl]-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-
(phenylmethyl)-4-piperidinamin und 200 ml Tetrahydrofuran
wurde 0.5 Stunden unter Eiskühlung und anschließend 30 Minuten
bei Raumtemperatur gerührt. Unter Rühren wurden 2.4 g
(14.3 mMol) [1,4']Bipiperidinyl zugegeben und 4 Stunden unter
Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Essig-
ester verdünnt und die organische Phase zweimal mit je 150 ml
wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal
mit 100 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewa-
schen. Nach dem Trocknen der organischen Phase und Entfernen
des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromato-
graphisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM,
Fließmittel: Dichlormethan/Isopropanol = 9/1 (v/v)) gereinigt.
Man erhielt 5.0 g (65 % der Theorie) eines farblosen amorphen
Produkts vom R_f 0.5 (FM D).

IR (KBr): 1687.6, 1660.6 cm^{-1} (C=O)

- 115 -

Beispiel A222-Amino-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-3,4-dihydrochinazolin

Die Lösung von 10.0 g (33.85 mMol) N-[(2-Aminophenyl)methyl]-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin in 150 ml wasserfreiem Ethanol wurde portionsweise mit 4.0 g (37.76 mMol) Bromcyan versetzt. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, entfernte das Ethanol im Vakuum und verteilte den Rückstand zwischen Dichlormethan und 1N Natronlauge. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 9.3 g (86 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.4 (FM D), die ohne Reinigung weiterverarbeitet wurden.

Beispiel A23N-[2-(5-Methoxy-2-nitrophenyl)ethyl]-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin

Zu der Lösung von 27.0 g (70.4 mMol) 5-Methoxy-2-nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-benzenacetamid in 400 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man langsam 34.0 ml (268.2 mMol) Trimethylsilylchlorid und ließ anschließend noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur rühren. Man gab portionsweise 4.9 g (213.7 mMol) Lithiumborhydrid zu, rührte weitere 30 Minuten bei Zimmertemperatur und dann 4 Stunden bei Rückflußtemperatur. Nach dem Erkalten tropfte man nacheinander 25 ml Wasser und 25 ml halbkonzentrierte Salzsäure zu und kochte 90 Minuten unter Rückfluß. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, kühlte anschließend im Eisbad und nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab. Die wässrige Phase des Filtrats wurde ammoniakalisch gestellt und mit EE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Auszüge wurden mit

- 116 -

Natriumsulfat getrocknet, danach mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung bis zur Beendigung der Ausfällung versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde mit dem obigen Niederschlag, dem vermutlichen Dihydrochlorid der gesuchten Verbindung, vereinigt, in Ethanol aufgeschlämmt und abgenutscht. Der Filterkuchen wurde in 100 ml Wasser gelöst, die Lösung ammoniakalisch gestellt und mit EE erschöpfend ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung der Ethylacetat-Auszüge ergab ein schwach gelbes Öl vom R_f 0.69 (FM D). Ausbeute: 11.3 g (43 % der Theorie).

IR (KBr): 1514, 1338 (NO_2) cm^{-1}

MS : ESI: $(\text{M}+\text{H})^+ = 370$

Beispiel A24

5-Methoxy-2-nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-benzenacetamid

Zu der Lösung von 12.0 g (56.8 mMol) 5-Methoxy-2-nitrobenzenessigsäure in 100 ml Tetrahydrofuran gab man 9.24 g (56.98 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol und rührte 40 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 40°C. Nach Zugabe von 11.6 g (56.88 mMol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinamin erwärmte man eine weitere Stunde auf 40°C. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der feste Rückstand mit je 50 ml Wasser und tert.-Butylmethylether digeriert, abgenutscht und im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet. Man erhielt 19.9 g (91 % der Theorie) an schwach gelben Kristallen vom R_f 0.6 (Fließmittel: Dichlormethan/EE/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 300/80/25/25/3 v/v/v/v/v).

IR (KBr): 1638 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1}

MS : ESI: $(\text{M}+\text{H})^+ = 384$; $(\text{M}+\text{Na})^+ = 406$; $(\text{M}-\text{H})^- = 382$;
 $(\text{M}-\text{H}+\text{HCl})^- = 418/420$ (Cl)

Beispiel A25

4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-{[2-[(1,1-dimethylethoxycarbonyl)amino]ethyl]}piperidin

Die Lösung von 12.0 g (55.2 mMol) 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)piperidin und 15.3 ml (110.4 mMol) Triethylamin in 300 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise mit der Lösung von 12.4 g (55.3 mMol) 2-Brom-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-ethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wurde 20 Stunden unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom ausgefallenen Triethylamin-hydrobromid befreit. Die verbliebene Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 1 l EE gelöst, die Lösung zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und erneut eingeeengt. Man erhielt 11.7 g (59 % der Theorie) einer farblosen, wachsartigen Substanz, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

IR (KBr): 3382.9 (NH); 1689.5 (C=O) cm^{-1}

Beispiel A26

3-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1-(diphenylmethyl)-azetidin

Die Mischung aus 19.7 g (0.0621 Mol) 1-(Diphenylmethyl)-3-mesyloxyazetidin, 14.4 g (0.0623 Mol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon, 100 ml Dimethylformamid und 12 ml Triethylamin wurde 4 Stunden auf eine Reaktionstemperatur von 90°C erhitzt. Die anfangs klare Lösung ging dabei zunehmend in einen Kristallbrei über. Nach dem Erkalten nutschte man den Niederschlag ab, kristallisierte einmal aus 20 ml heißem Dimethylformamid um und wusch das Produkt gründlich mit Wasser und Ethanol. Nach dem Trocknen im Umlufttrockenschrank erhielt

- 118 -

man 13.8 g (49 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.76 (FM D).

IR (KBr): 1662 (C=O) cm^{-1}

Beispiel A27

N-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N-[(2-methansulfonylaminophenyl)-methyl]-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin

Zur Lösung von 7.91 g (20 mMol) N-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N-[(2-aminophenyl)methyl]-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin und 3.0 ml (21 mMol) Triethylamin in 100 ml Tetrahydrofuran tropfte man 1.64 ml (21 mMol) Methansulfonylchlorid und hielt die Mischung noch 12 Stunden bei Zimmertemperatur. Dann verdünnte man mit 100 ml EE und zog zweimal mit je 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Die Essigesterphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 8.7 g (92 % der Theorie) einer farblosen Substanz vom R_f 0.85 (FM D), die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

Beispiel A28

4-(4-Acetylaminophenyl)-2-methyl-4-oxobutansäure

Zu 133.34 g (1.0 Mol) feingepulvertem Aluminiumchlorid wurden innerhalb von 20 Minuten und unter äußerer Kühlung mit Eis 22 ml (0.28 Mol) Dimethylformamid getropft. Nach Abklingen der stark exothermen Reaktion gab man auf einmal und bei einer Anfangstemperatur von 60°C 13.517 g (0.1 Mol) Acetanilid und 11.413 g (0.1 Mol) Methylbernsteinsäureanhydrid zu, wobei sich die Mischung bis auf ca. 80°C erwärmte. Man hielt noch 3 Stunden bei einer Temperatur von 60-70°C, rührte die noch heiße Mischung in 1 kg gestoßenes Eis ein, gab 60 ml konz. Salzsäure

- 119 -

zu und ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen. Man nahm in 150 ml Methanol auf, rührte 30 Minuten bei 50°C, dann weitere 30 Minuten unter äußerer Kühlung mit Eis und nutschte den Niederschlag ab. Nach Trocknung im Umlufttrockenschrank bei 60°C erhielt man 10.4 g (42 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 229-231°C und R_f 0.48 (FM I).

IR (KBr): 1714.6, 1662.5 cm^{-1} (C=O)

Entsprechend wurden erhalten:

N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
H ₃ CO	B2	C45	aus Octahydro-phenanthren, 3-Methoxycarbonylpropionylchlorid und AlCl ₃ / Ethylenchlorid	50				1730, 1675 (C=O)	75-77 (Benzin)
HO	B17	C60	aus Acetanilid, Glutarsäureanhydrid und AlCl ₃ / DMF	12				3336.7 (NH); 1708.8, 1674.1 (C=O)	farblose Kristalle (MeOH)
H ₃ CCHCl	B7	C60	aus Acetanilid, 2-Chlorpropionylchlorid und AlCl ₃ / CH ₂ Cl ₂	66	H	0.3	ESI: (M-H) ⁺ = 224/226 (Cl)	1670 (C=O)	

Beispiel A29

4-(4-Acetylaminophenyl)-2-(ethoxycarbonyl)-3-methyl-4-oxobutansäureethylester

Zu der Suspension von 7.631 g (0.159 Mol) Natriumhydrid in 90 ml wasserfreiem Dimethylformamid tropfte man unter Stickstoffatmosphäre 24.407 ml (0.16 Mol) Malonsäurediethylester, erwärmte 90 Minuten lang auf 50°C, gab dann 37.462 g (0.166 Mol) 1-(4-Acetylaminophenyl)-2-chlor-1-propanon zu und erhitzte weitere 3 Stunden auf 80°C. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in 1 l Eiswasser eingerührt, mit Natriumchlorid

- 120 -

gesättigt und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 45.0 g (80 % der Theorie) eines farblosen Öls vom R_f 0.7 (FM: EE).

IR (KBr): 1747, 1732, 1676 cm^{-1} (C=O)

MS : $M^+ = 349$

Beispiel A30

1-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-methylamino-1-ethanon-hydrochlorid

Die Lösung von 10.2 g (0.027 Mol) 4-Amino-3,5-dibromphenacylbromid in 100 ml Dichlormethan wurde im Schüttelautoklaven und in Gegenwart von 3.64 ml (0.062 Mol) Methylamin 4 Stunden lang auf 50°C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung dreimal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die Dichlormethanphase über Natriumsulfat getrocknet, dann mit 300 ml Diethylether verdünnt und bis zur Beendigung der Fällungsreaktion tropfenweise mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Man kühlte über Nacht auf -15°C ab, nutschte den Niederschlag ab und trocknete ihn im Vakuumtrockenschrank bei 40°C. Ausbeute: 6.0 g (61 % der Theorie).

MS: $M^+ = 320/322/324$ (Br_2); ESI: $(M+H)^+ = 321/323/325$ (Br_2).

Das Produkt wurde ohne Reinigung verwendet, da das massenspektroskopisch nachweisbare Nebenprodukt (ESI: $(M_2+H)^+ = 609/611/613/615/617/619$ (Br_4)), vermutlich N,N'-Bis-(4-amino-3,5-dibromphenacyl)-methylamin, in der anschließenden Umsetzung keinerlei Komplikationen erwarten ließ.

- 121 -

Beispiel A312-Amino-1-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-1-ethanon-hydrochlorid

Zu der Lösung von 20.0 g (53.8 mMol) 4-Amino- α ,3,5-tribromacetophenon in 600 ml Dichlormethan gab man 7.5 g (53.8 mMol) Urotropin und rührte über Nacht bei Zimmertemperatur. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet, dann in 600 ml Ethanol suspendiert. Die erhaltene Mischung wurde mit 100 ml konz. Salzsäure versetzt und 2½ Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der entstandene Niederschlag abgenutscht, sorgfältig mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute an farblosen Kristallen: 18.5 g (100 % der Theorie). IR (KBr): 3477.5, 3431.2, 3323.2 (NH₂); 1679.9 (C=O) cm⁻¹

Beispiel A321-(Diphenylmethyl)-3-(phthalimido)-azetidin

Die Mischung von 75 g (0.235 Mol) 1-(Diphenylmethyl)-3-(methansulfonyloxy)-azetidin, 47.1 g (0.254 Mol) Phthalimid-Kalium und 800 ml Dimethylformamid wurde 1½ Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei sich allmählich ein feinkörniger Niederschlag abschied. Nach dem Erkalten filtrierte man vom Niederschlag ab und dampfte das Lösemittel im Vakuum, zuletzt im Hochvakuum, ab. Der farblose Rückstand kristallisierte beim Stehenlassen durch. Ausbeute: 78.0 g (90 % der Theorie). R_f = 0.95 (FM N).

Beispiel A333-Amino-1-(diphenylmethyl)-azetidin

- 122 -

Zu der Suspension von 78.0 g (0.212 Mol) 1-(Diphenylmethyl)-3-(phthalimido)-azetidin in 480 ml Ethanol gab man nacheinander 572 ml 40proz. wässrige Methylamin-Lösung und 300 ml Wasser. Nach 7tägigem Rühren bei Zimmertemperatur hatte sich eine klare Lösung gebildet, die im Vakuum vom überschüssigen Methylamin und vom Ethanol befreit wurde. Die verbleibende wässrige Lösung wurde mit Essigsäureethylester erschöpfend ausgezogen. Die Essigesterextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Man erhielt 45.0 g (89 % der Theorie) eines farblosen Öls, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

Beispiel A34

4-[4-(Methylamino)-3-nitrophenyl]-4-oxobutansäure

Die Lösung von 20.0 g (0.0776 Mol) 4-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-4-oxobutansäure in 200 ml 40proz. wässriger Methylamin-Lösung wurde 3 Stunden im geschlossenen Gefäß gerührt. Danach wurde mit dem gleichen Volumen an Wasser verdünnt und mit Essigsäure angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser gründlich gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 50 C getrocknet. Man erhielt 18.5 g (95 % der Theorie) der gesuchten Verbindung in Form gelber Kristalle.

Beispiel A35

4-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-4-oxobutansäure

Unter äußerer Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch trug man in 100 ml rauchender Salpetersäure 21.3 g (0.1 Mol) 4-(4-Chlor-phenyl)-4-oxobutansäure portionsweise derart ein, daß die Temperatur der Mischung 0°C nicht überstieg. Man rührte den Ansatz noch 1 Stunde bei einer Innentemperatur zwischen -5 und

- 123 -

0°C, rührte dann in 1 l Eiswasser ein, sammelte nach ½ Stunde den Niederschlag auf einem Filter, wusch mit Wasser gut säurefrei und trocknete das kristalline Produkt im Umlufttrockenschrank. Man erhielt 23.4 g (91 % der Theorie) an schwach gelben Kristallen.

Beispiel A36

4-(1H-Benzimidazol-5-yl)-4-oxobutansäuremethylester

In die Lösung von 20.0 g (0.09 Mol) 4-(3,4-Diaminophenyl)-4-oxobutansäuremethylester in 50 ml Ameisensäure tropfte man unter äußerer Kühlung mit Wasser langsam 75 ml Phosphor(III)-oxidchlorid und rührte anschließend noch 40 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 60°C. Man ließ erkalten, rührte das Gemisch anschließend unter äußerer Kühlung mit Eis in 500 g gestoßenes Eis ein und stellte es schwach ammoniakalisch. Dann extrahierte man erschöpfend mit Essigsäureethylester, trocknete die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Man erhielt 8.29 g (40 % der Theorie) einer farblosen, kristallinen Substanz.

IR (KBr): 1732.0, 1679.9 cm⁻¹ (C=O)

Beispiel A37

1-(3-Dimethylaminopropyl)-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-piperazin

Zu der Lösung von 27.8 g (0.15 Mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon und 26.5 g (0.15 Mol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-piperazin in 500 ml Tetrahydrofuran gab man 200 mg p-Toluolsulfonsäure und 13.5 g (0.225 Mol) Eisessig, dann in kleinen Portionen 47.7 g (0.225 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid und ließ über Nacht bei Zimmertemperatur rühren. Unter weiterem Rühren

- 124 -

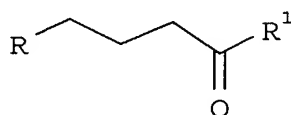
wurden 100 ml Wasser eingetropft und nach 30 Minuten so viel Kaliumcarbonat zugegeben, daß ein abfiltrierbarer Niederschlag entstand. Man filtrierte und wusch den Filterkuchen nacheinander mit THF und Diethylether gründlich durch. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft, der Rückstand an 400 g Aluminiumoxid (Al_2O_3 -ICN, Aktivitätsstufe 3) unter Verwendung von EE/MeOH (95/5 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt in einer Ausbeute von 35.0 g (68 % der Theorie) ein farbloses Öl vom R_f 0.33 (FM O).

MS: ESI: $(M+H)^+ = 345$

- 125 -

B. Herstellung der EndverbindungenBeispiel 1

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyll}-
1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone-hydrochlorid (Lfd. Nr. 1)

Die Mischung aus 30.6 g (0.0861 Mol) 1-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-chlor-1-butanon, 18.6 g (0.0856 Mol) 1-(4-Piperidinyll)-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone, 18.2 g (0.172 Mol) wasserfreiem Natriumcarbonat, 2.0 g Kaliumiodid und 800 ml Methyloisobutylketon wurde 130 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde einmal mit 500 ml Wasser extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und tropfenweise mit der äquivalenten Menge an ethanolischer Chlorwasserstofflösung versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden die ausgefallenen farblosen Kristalle abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 27.0 g (55 % der Theorie). Fp.: 297-299 °C (Z) (Ethanol/Wasser 95/5 v/v). R_f 0.21 (FM A).

C₂₂H₂₄Br₂N₄O₂ * HCl (572.73)

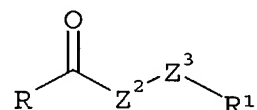
Ber.:	C 46.14	H 4.40	Br 27.90	Cl 6.19	N 9.78
Gef.:	45.10	4.92	27.65	6.09	9.95

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Bspl. Nr.	Anmerkungen	% Ausb	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]
2	N2	B1	C1	1	DMF/DMSO 2/1 als LM; NEt ₃ als Base	29	A	0.21	m/e = 244; 257; 276	1687.6 (C=O)
3	N3	B1	C1	1	DMSO als LM; NEt ₃ als Base	21	A	0.28	ESI: (M+H) ⁺ = 549/551/553 (Br ₂)	1695.3 (C=O)
4	N4	B1	C1	1	DMSO als LM; NEt ₃ als Base	48	A	0.53	m/e = 288 / 289	1685.7, 1712.7 (C=O); 1492.8, 1332.7 (NO ₂)
5	N5	B1	C1	1	DMF als LM; Na ₂ CO ₃ als Base	22	B	0.23		3442.7, 3364.5 (NH, NH ₂); 1683.8 (C=O)
10	N10	B1	C1	1	DMF als LM; NEt ₃ als Base	3	B	0.5	ESI: (M+H) ⁺ = 549/551/553 (Br ₂)	1666.4 (C=O)
11	N11	B1	C1	1	Aceton/MeCO ^t Bu als LM; Na ₂ CO ₃ als Base	30	B	0.24		1668.3 (C=O)
113	N42	B1	C1	1	DMF als LM; NEt ₃ als Base	18	A	0.25	ESI: (M+H) ⁺ = 607/609/611 (Br ₂)	1703.0 (C=O)

Beispiel 2

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon (Lfd. Nr. 12)

Die Mischung aus 1.0 g (2.849 mmol) 4-Amino-3,5-dibrom-γ-oxo-benzenbutansäure, 1.04 g (2.91 mmol) 1,3-Dihydro-1-(4-piperidinyl)-4-phenyl-2(2H)-imidazolon, 0.935 g (2.912 mmol) TBTU, 1.02 ml (5.77 mmol) DIEA und 50 ml Tetrahydrofuran wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit Zitronensäure schwach angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser, dann mit 3 ml Tetrahydrofuran sorgfältig gewaschen,

- 127 -

schließlich im Umlufttrockenschrank bei einer Temperatur von 60°C getrocknet. Man erhielt 1.3 g (79 % der Theorie) eines farblosen, kristallinen Produkts vom R_f 0.47 (FM A).

IR (KBr): 1679.9 cm^{-1} (C=O)

MS : M^+ = 574/576/578 (Br_2)

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
13	N13	B2	C1	THF/DMF 1/1 als LM	25	A	0.47	ESI: $(M+H)^+$ = 564/566/568 (Br_2); $(M+Na)^+$ = 586/588/590 (Br_2)	1670.3 (C=O)	> 225
14	N14	B2	C1	DMF als LM; NEt_3 als Base	73	A	0.48	M^+ = 576/578/580 (Br_2)	1697.3 (C=O)	
15	N15	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	67	A	0.48	M^+ = 588/590/592 (Br_2)	1678.0, 1647.1 (C=O)	
16	N16	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	47	A	0.58		1656.8 (C=O)	
17	N16	B2	C2	DMF als LM; DIEA als Base	19	A	0.63	M^+ = 540/542 (Br)	1670.3 (C=O)	
18	N10	B2	C2	DMF als LM; DIEA als Base	69	A	0.43	M^+ = 526/528 (Br)	1701.1, 1687.6, 1664.5 (C=O)	243 (MeOH)
19	N1	B2	C2	DMF als LM; DIEA als Base	61	A	0.39	M^+ = 512/514 (Br)	1685.7 (C=O)	128
21	N12	B2	C2	DMF als LM; DIEA als Base	78	B	0.70			243 (MeOH)
25	N10	B2	C4	DMF als LM; NEt_3 als Base	47	B	0.79	M^+ = 421	1674, 1657 (C=O)	171-172 (MeOH)
26	N10	B2	C5	DMF als LM; NEt_3 als Base	68	A	0.40	M^+ = 425/427 (Cl)	1689.5, 1662.5, 1654.8 (C=O)	237-238 (MeOH)
27	N10	B2	C6	DMF als LM; NEt_3 als Base	85	A	0.25	M^+ = 465	1666.4 (C=O)	258-259 (Z)
28	N10	B2	C7	DMF als LM; NEt_3 als Base	54	A	0.33	M^+ = 470/472 (Cl)	1689.5, 1668.3, 1631.7 (C=O)	207-209

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
29	N17	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	81	A	0.30	M ⁺ = 622/624/626 (Br ₂)	1654.8 (C=O)	256-258 (Acetonitril)
30	N10	B2	C8	THF als LM; NEt ₃ als Base	59	B	0.53		1652.9, 1633.6 (C=O)	farblose Kristalle
31	N10	B2	C9	THF als LM; NEt ₃ als Base	88	B	0.71	M ⁺ = 447	1703.0, 1670.3 (C=O)	farblose Kristalle
32	N18	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	61	A	0.38	M ⁺ = 548/550/552 (Br ₂)	1656.8 (C=O)	farblose Kristalle
33	N19	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	85	A	0.48	M ⁺ = 592/594/596 (Br ₂)	1664.5 (C=O)	farblose Kristalle
34	N20	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	83	A	0.50	ESI: (M+H) ⁺ = 597/599/601 (Br ₂ Cl); (M+Na) ⁺ = 619/621/623/ 625 (Br ₂ Cl)	1664.5 (C=O)	farblose Kristalle
35	N10	B2	C10	THF als LM; NEt ₃ als Base	10	A	0.34	M ⁺ = 440/442 (Cl)	1668.3, 1647.1 (C=O)	
36	N21	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	85	A	0.45	M ⁺ = 568/570/572 (Br ₂)	1652.9 (C=O)	farblose Kristalle
37	N22	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; DIEA als Base	37	A	0.25	M ⁺ = 642/644/646 (Br ₂)	1685.7 (C=O)	farblose Kristalle
38	N23	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	6	A	0.18	M ⁺ = 580/582/584 (Br ₂)	1683.8 (C=O)	
39	N24	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	43	A	0.48	M ⁺ = 575/577/579 (Br ₂)	1685.7 (C=O)	
40	N25	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	26	A	0.52		1658.7 (C=O)	
41	N26	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	15	A	0.47	M ⁺ = 642/644/646 (Br ₂)		
42	N27	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	72	A	0.57	M ⁺ = 563/565/567 (Br ₂)	1668 (C=O)	> 250
43	N28	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	53	A	0.48	M ⁺ = 563/565/567 (Br ₂)	1662 (C=O)	> 250
44	N29	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	72	A	0.46	M ⁺ = 578/580/582 (Br ₂)	1651 (C=O)	farblose Kristalle
45	N10	B3	C11	THF als LM; NEt ₃ als Base	57	A	0.70	M ⁺ = 467/469 (Br)	1664 (C=O)	farblose Kristalle

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
46	N10	B3	C12	THF als LM; NEt ₃ als Base	77	A	0.68	M ⁺ = 417	1662 (C=O)	farblose Kristalle
47	N10	B3	C13	THF als LM; NEt ₃ als Base	80	A	0.60	M ⁺ = 405	1655 (C=O)	farblose Kristalle
48	N10	B3	C14	THF als LM; NEt ₃ als Base	52	A	0.63	M ⁺ = 439		farblose Kristalle
49	N10	B3	C15	THF als LM; NEt ₃ als Base	50	A	0.72	M ⁺ = 445		farblose Kristalle
50	N10	B3	C16	THF als LM; NEt ₃ als Base	53	A	0.65	M ⁺ = 457/459/461 (Cl ₂)	1666 (C=O)	farblose Kristalle
51	N10	B3	C17	THF als LM; NEt ₃ als Base	65	A	0.57	M ⁺ = 434	1668 (C=O)	farblose Kristalle
52	N10	B3	C18	THF als LM; NEt ₃ als Base	34	A	0.66	M ⁺ = 403	1660 (C=O)	farblose Kristalle
53	N10	B3	C19	THF als LM; NEt ₃ als Base	59	A	0.73	M ⁺ = 471	1668, 1630 (C=O)	farblose Kristalle
54	N10	B3	C20	THF als LM; NEt ₃ als Base	46	A	0.77	M ⁺ = 517	1657 (C=O)	farblose Kristalle
55	N10	B3	C21	THF als LM; NEt ₃ als Base	59	A	0.70	ESI: (M+Na) ⁺ = 460/462 (Cl); (2M+Na) ⁺ = 897/899/901 (2 Cl)	1664, 1639 (C=O)	farblose Kristalle
56	N10	B3	C22	THF als LM; NEt ₃ als Base	8	A	0.72	M ⁺ = 512/514 (Br)	1664 (C=O)	
57	N10	B3	C23	THF als LM; NEt ₃ als Base	4	A	0.68			
59	N30	B2	C1	THF/DMF 3/1 als LM; NEt ₃ als Base	93	A	0.59	ESI: (M+H) ⁺ = 561/563/565 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 583/585/587 (Br ₂)		272-274 (Z)
60	N10	B5	C1	THF als LM; DIEA als Base	46	A	0.53	ESI: (M+H) ⁺ = 549/551/553 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 571/573/575 (Br ₂)	1668.3 (C=O)	
61	N31	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	94	A	0.88	M ⁺ = 561/563/565 (Br ₂)	1668.3, 1652.9 (C=O)	246-252
62	N10	B2	C24	THF/DMF 1/1 als LM; NEt ₃ als Base	58	A	0.46	M ⁺ = 467	1678.0, 1658.7 (C=O)	Z ab ca. 200

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
63	N32	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	42	A	0.20		1670.3, 1645.2 (C=O)	207 (Z)
64	N12	B5	C1	THF als LM; DIEA als Base	31	A	0.24	M ⁺ = 560/562/564 (Br ₂)	1679.9 (C=O)	162.5-163.5 (Diisopropylether)
65	N10	B2	C25	THF/DMF 1/1 als LM; DIEA als Base	65	A	0.54	M ⁺ = 547/549/551 (Br ₂)	1666.4 (C=O)	212-214 (EtOH / Aktivkohle)
66	N10	B2	C26	THF als LM; DIEA als Base	52	A	0.39	M ⁺ = 421	1668.3 (C=O)	174-175 (AcOEt)
67	N10	B2	C27	THF als LM; DIEA als Base	18	A	0.38	M ⁺ = 409	1668.3 (C=O)	164-166 (Diisopropylether)
68	N1	B5	C1	THF als LM; DIEA als Base	46	A	0.60	M ⁺ = 534/536/538 (Br ₂)	1703.0 (C=O)	172-173 (Diisopropylether)
69	N33	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	65	A	0.76	M ⁺ = 562/564/566 (Br ₂)	1691.5 (C=O)	225-226 (94proz. EtOH)
70	N10	B5	C2	THF als LM; DIEA als Base	39	A	0.23	M ⁺ = 512/514 (Br)	1666.4 (C=O)	94-98 (Diisopropylether)
71	N10	B5	C3	THF als LM; DIEA als Base	76	A	0.48	M ⁺ = 470/472 (Br)	1668.3 (C=O)	181-183 (Diisopropylether)
72	N10	B3	C28	THF als LM; DIEA als Base	26	A	0.55		2229.6 (CN); 1668.3 (C=O)	191-193 (EtOH)
74	N10	B6	C29	THF als LM; DIEA als Base	40	A	0.48	ESI: (M+H) ⁺ = 466; (M+Na) ⁺ = 488	2221.9 (CN); 1635.5 (CON)	148-151
75	N10	B3	C29	Nebenprodukt bei Synthese von Lfd. Nr. (74)	4	A	0.60	ESI: (M+H) ⁺ = 448; (M+Na) ⁺ = 470	1666.4 (C=O)	farblose Kristalle
76	N10	B2	C29	THF als LM; DIEA als Base	49	A	0.44	M ⁺ = 449	2221.9 (CN); 1664.5 (C=O); 1637.5 (CON)	
78	N1	B2	C29	THF als LM; DIEA als Base	47	A	0.14	M ⁺ = 461	1658.7 (C=O)	
79	N34	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	87	A	0.87	ESI: (M+H) ⁺ = 613/615/617 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 635/637/639 (Br ₂)	1706.9 (C=O)	farblose Kristalle
81	N35	B2	C1	Nebenprodukt bei Synthese von Lfd. Nr. (80)	15	A	0.37	ESI: (M+H) ⁺ = 433/435/437 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 455/457/459 (Br ₂); (M-H) ⁻ = 431/433/435 (Br ₂)	1651 (Amid-C=O)	

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
83	N10	B3	C1	THF als LM; DIEA als Base	9	A	0.50	ESI: (M+H) ⁺ = 561/563/565 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 583/585/587 (Br ₂); (2M+Na) ⁺ = 1144/1146/ 1148/1150 (Br ₄); (M+NH ₄) ⁺ = 578/580/582 (Br ₂)	1662.5 (C=O)	
84	N12	B3	C1	THF als LM; DIEA als Base	9	A	0.22	M ⁺ = 572/574/576 (Br ₂)	1683.8 (C=O)	
85	N36	B3	C1	THF als LM; DIEA als Base	17	A	0.72	M ⁺ = 346/348/350 (Br ₂)	1674.1 (C=O)	
86	N30	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	12	A	0.42	(M+Na) ⁺ = 582/584/586 (Br ₂)	1651.0 (C=O)	farblose Kristalle
87	N37	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	18	A	0.64	M ⁺ = 561/563/565 (Br ₂)	1676.0 (C=O)	farblose Kristalle
100	N76	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	40	A	0.33	M ⁺ = 534/536/538 (Br ₂)	1669 (C=O)	farblose Kristalle
101	N41	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	38	A	0.22	M ⁺ = 745/747/749/ 751/753 (Br ₄)	1680 (C=O)	farblose Kristalle
102	N10	B2	C32	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	77	A	0.25	M ⁺ = 439	1666 (C=O)	169-170 (MeOH)
103	N10	B2	C33	THF/DMF 4/1 als LM; NEt ₃ als Base	42	A	0.50	M ⁺ = 561/563/565 (Br ₂)	1662 (C=O)	farblose Kristalle
104	N10	B3	C34	THF/DMF 5/1 als LM; DIEA als Base	38	A	0.48	M ⁺ = 466/468 (Cl)	1666, 1657 (C=O)	
115	N1	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	87	A	0.48	ESI: (M+H) ⁺ = 549/551/553 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 571/573/575 (Br ₂)	3450.4, 3325.1 (NH, NH ₂); 1662.5 (C=O)	
116	N10	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	77	A	0.52	ESI: (M+H) ⁺ = 563/565/567 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 585/587/589 (Br ₂)	3448.5, 3325.1, 3207.4 (NH, NH ₂); 1662.5 (C=O)	
117	N44	B2	C1	THF/DMF 1/1 als LM; NEt ₃ als Base	27	A	0.10	ESI: (M+H) ⁺ = 567/569/571 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 589/591/593 (Br ₂); (M-H) ⁻ = 567/569/571 (Br ₂)	1679.9 (C=O)	

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
118	N45	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	73	A	0.58	M ⁺ = 620/622/624 (Br ₂)	1722.3, 1670.3 (C=O)	
120	N47	B2	C1	DMF als LM; DIEA als Base	75	A	0.32	ESI: (M+H) ⁺ = 566/568/570 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 588/590/592 (Br ₂)	3471.7, 3367.5 (NH, NH ₂); 1664.5, 1631.7 (C=O)	
125	N52	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	36	A	0.87	M ⁺ = 600/602/604 (Br ₂)	1652.9 (C=O)	
127	N1	B12	C1	THF als LM; DIEA als Base	71	A	0.32	M ⁺ = 563/565/567 (Br ₂)	1701, 1674, 1624 (C=O)	
128	N10	B12	C1	THF als LM; DIEA als Base	81	A	0.25	M ⁺ = 577/579/581 (Br ₂)	1653, 1635 (C=O)	
129	N1	B13	C1	THF als LM; DIEA als Base	29	A	0.48	M ⁺ = 549/551/553 (Br ₂)	1697, 1632 (C=O)	
130	N10	B13	C1	THF als LM; DIEA als Base	27	A	0.48		1655 (C=O)	
131	N12	B13	C1	THF als LM; DIEA als Base	26	A	0.20	M ⁺ = 575/577/579 (Br ₂)	1674 (C=O)	
132	N53	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	20	A	0.66	ESI: (M+H) ⁺ = 680/682/684 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 702/704/706 (Br ₂)	1689.5 (C=O)	
133	N10	B2	C41	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	65	A	0.25	M ⁺ = 604/606/608 (Br ₂)	1697.3, 1639.4 (C=O)	
136	N12	B12	C1	THF als LM; DIEA als Base	10	A	0.10	M ⁺ = 589/591/593 (Br ₂)	1678 (C=O)	
137	N1	B14	C1	THF als LM; DIEA als Base	88	A	0.25	M ⁺ = 563/565/567 (Br ₂)	1703 (C=O)	
138	N10	B14	C1	THF als LM; DIEA als Base	69	A	0.20	M ⁺ = 577/579/581 (Br ₂)	1662 (C=O)	
139	N56	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	33	A	0.08	M ⁺ = 568/570/572 (Br ₂)	3456.2 (NH, NH ₂); 1671.1, 1651.0 (C=O)	
143	N1	B2	C42	THF als LM; DIEA als Base	86	A	0.44	M ⁺ = 427	1689.5 (C=O)	
144	N10	B2	C42	THF als LM; DIEA als Base	84	A	0.47	M ⁺ = 441	1668.3 (C=O)	
145	N1	B2	C14	THF als LM; DIEA als Base	81	A	0.45	M ⁺ = 427	1695.3, 1641.3 (C=O)	
146	N10	B2	C14	THF als LM; DIEA als Base	52	A	0.52	M ⁺ = 441	1666.4 (C=O)	

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
147	N10	B15	C1	THF als LM; DIEA als Base	73	A	0.63	M ⁺ = 576/578/580 (Br ₂)	3485.2 (NH, NH ₂); 1670.3 (C=O)	
149	N58	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	57	A	0.72	M ⁺ = 588/590/592 (Br ₂)	1670.3 (C=O)	
150	N59	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	53	B	0.20	(M+H) ⁺ = 618/620/622 (Br ₂)	1674.1 (C=O)	
151	N60	B2	C1	Nebenprodukt bei der Synthese von Lfd. Nr. (150)	12	A	0.11	M ⁺ = 617/619/621 (Br ₂)	1672.2 (C=O)	
152	N61	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	62	A	0.70	M ⁺ = 604/606/606 (Br ₂)	1705 (C=O)	
153	N62	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	63	A	0.76	M ⁺ = 590/592/594 (Br ₂)	1712.7, 1674.1 (C=O)	
154	N63	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	70	A	0.89	M ⁺ = 598/600/602 (Br ₂)	1672.2 (C=O)	
155	N64	B2	C1	THF als LM; NEt ₃ als Base	71	A	0.21	M ⁺ = 592/594/592 (Br ₂)	1680, 1647 (C=O)	
157	N65	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	90	A	0.30	M ⁺ = 624/626/628 (Br ₂)	1683.8 (C=O)	
158	N66	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	64			M ⁺ = 650/652/654 (Br ₂)	1674.1 (C=O)	
159	N67	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	77	A	0.20	ESI: (M+H) ⁺ = 605/607/609 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 627/629/631 (Br ₂)	1682 (C=O)	
160	N68	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	80	A	0.30		1684 (C=O)	
161	N69	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	98	A	0.55	M ⁺ = 596/598/600 (Br ₂ Cl)	1670 (C=O)	
164	N70	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	20	A	0.35	M ⁺ = 599/601/603 (Br ₂)	1695, 1678 (C=O)	
165	N10	B2	C45	THF als LM; DIEA als Base	71	A	0.64	M ⁺ = 499	1658 (C=O)	
168	N10	B3	C24	THF als LM; NEt ₃ als Base	37	A	0.68	M ⁺ = 465	1658 (C=O)	

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
169	N10	B3	C46	THF als LM; DIEA als Base	61	A	0.65	M ⁺ = 461	3473 (NH, NH ₂); 1705, 1658 (C=O)	
170	N10	B3	C47	THF als LM; DIEA als Base	52	A	0.43	M ⁺ = 479	1668 (C=O)	
171	N10	B3	C48	THF als LM; DIEA als Base	60	A	0.62	M ⁺ = 473	1658 (C=O)	
172	N10	B3	C49	THF/DMF 5/1 als LM; DIEA als Base	32	A	0.65	M ⁺ = 417	1660 (C=O)	
173	N10	B3	C50	THF als LM; NEt ₃ als Base	33	A	0.58	M ⁺ = 419	1658 (C=O)	
174	N10	B3	C51	THF als LM; NEt ₃ als Base	38	A	0.59	M ⁺ = 447	1671, 1658 (C=O)	
175	N10	B3	C52	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	64	A	0.43	M ⁺ = 437	1664 (C=O)	
176	N10	B3	C53	THF als LM; DIEA als Base	23	A	0.54	M ⁺ = 472	1666 (C=O)	
177	N10	B3	C54	THF als LM; NEt ₃ als Base	14	A	0.61	M ⁺ = 433	1658 (C=O)	
178	N10	B3	C55	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	10	A	0.71	M ⁺ = 457		
180	N10	B17	C1	THF als LM; DIEA als Base	55	A	0.50	M ⁺ = 576/578/580 (Br ₂)	3471, 3352 (NH, NH ₂); 1664 (C=O)	
181	N71	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	60	A	0.94	ESI: (M+H) ⁺ = 662/664/666 (Br ₂)	1674, 1637 (C=O)	
185	N10	B18	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	48	A	0.66	M ⁺ = 576/578/580 (Br ₂)	1662 (C=O)	
186	N74	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	90	A	0.51	ESI: (M-H) ⁻ = 606/608/610 (Br ₂)	1660 (C=O)	
187	N75	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	95	A	0.60	ESI: (M-H) ⁻ = 575/577/579 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 599/601/603 (Br ₂); M ⁺ = 576/578/580 (Br ₂)	1658 (C=O)	
188	N91	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	19			ESI: (M+Na) ⁺ = 737/739/741 (Br ₂)	1681.8, 1645.2 (C=O)	
189	N92	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	45			ESI: (M+H) ⁺ = 831/833/835 (Br ₂)	3458.2, 3381.0, 3338.6 (NH, NH ₂); 1652.9 (C=O)	

- 135 -

Beispiel 3

4-Amino-3,5-dibrom-N-{2-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]ethyl}-benzamid (Lfd. Nr. 58)

Die Mischung aus 0.279 g (1.0 mmol) 4-Amino-3,5-dibrombenzoesäure, 0.489 g (1.0 mmol) 1-[1-(2-Aminoethyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolone, 0.321 g (1.0 mmol) TBTU, 2 ml Triethylamin und 50 ml DMF wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 300 ml Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 95/5/ (v/v/)) gereinigt. Nach Aufarbeitung der geeigneten Eluate erhielt man 200 mg (37 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Produkts vom Fp. 228-229°C und R_f 0.12 (FM A).

IR (KBr): 3468, 3364, 3318 (NH, NH₂); 1697 cm⁻¹ (C=O)

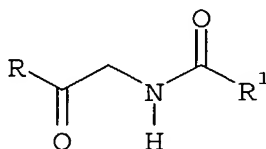
Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
80	N77	B2	C1	THF als LM; DIEA als Base	23	B	0.23	ESI: (M+H) ⁺ = 646/648/650 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 668/670/672 (Br ₂)	1668.3 (C=O)	
82	N77	B7	C1	THF als LM; DIEA als Base	25	B	0.37	M ⁺ = 589/591/593 (Br ₂)	1670.3 (C=O)	
88	N88	B7	C1	THF/DMF 5/1 als LM; DIEA als Base	47	A	0.17	M ⁺ = 589/591/593 (Br ₂)	1664.5, 1645.2 (C=O)	
89	N88	B7	C31	THF/DMF 5/1 als LM; DIEA als Base	23	A	0.13	ESI: (M-H) ⁻ = 589/591/593 (Br ₂)	1652.9 (C=O)	farblose Kristalle
90	N80	B7	C1	Nebenprodukt bei der Synthese von Lfd. Nr. 82	10	B	0.46	M ⁺ = 603/605/607 (Br ₂)	1710.6, 1660.4 (C=O)	
91	N81	B7	C1	THF als LM; DIEA als Base	8	B	0.37	ESI: (M+H) ⁺ = 602/604/606 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 624/626/628 (Br ₂)	1678 (C=O)	
92	N77	B7	C31	Nebenprodukt bei der Synthese von Lfd. Nr. 93	5	B	0.28	ESI: (M+H) ⁺ = 591/593/595 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 613/615/617 (Br ₂)	1672 (C=O)	
93	N80	B7	C31	THF/DMF 5/1 als LM; DIEA als Base	2	B	0.37	ESI: (M+H) ⁺ = 605/607/609 (Br ₂); (M-H) ⁻ = 603/605/607 (Br ₂)		
94	N81	B7	C31	THF als LM; DIEA als Base	12	B	0.29	M ⁺ = 602/604/606 (Br ₂); ESI: (M+H) ⁺ = 603/605/607 (Br ₂); (M-H) ⁻ = 601/603/605 (Br ₂)	1682 (C=O)	
95	N82	B7	C1	DMF als LM; DIEA als Base	15	B	0.44	M ⁺ = 669/671/673 (Br ₂)	3483, 3386 (NH, NH ₂); 1689 (C=O)	
96	N83	B7	C1	Nebenprodukt bei der Synthese von Lfd. Nr. 95	8	A	0.19	M ⁺ = 685/687/689 (Br ₂)	1714 (C=O)	
97	N84	B7	C1	Nebenprodukt bei der Synthese von Lfd. Nr. 95	3	A	0.14	ESI: (M+H) ⁺ = 674/676/678 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 696/698/700 (Br ₂)	3481, 3375 (NH, NH ₂); 1693 (C=O)	

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
98	N82	B7	C31	DMF als LM; DIEA als Base	15	B	0.34	ESI: (M+H) ⁺ = 671/673/675 (Br ₂); (M-H) ⁻ = 669/671/673 (Br ₂)	1684 (C=O)	
99	N79	B7	C1	THF als LM; DIEA als Base	44	A	0.28	M ⁺ = 561/563/565 (Br ₂)	1639 (C=O)	149-151 (Z) (AcOEt)
142	N87	B7	C43	THF als LM; DIEA als Base	37	A	0.12	M ⁺ = 482/484 (Cl)	1689, 1634 (C=O)	
156	N89	B7	C44	THF/DMF 1/1 als LM; NEt ₃ als Base	58	A	0.43	ESI: (M+H) ⁺ = 552; (M+Na) ⁺ = 574	3332.8 (NH, NH ₂); 1660.8 (C=O)	
162	N85	B7	C1	THF als LM; DIEA als Base	32	A	0.12	M ⁺ = 631/633/635 (Br ₂)	3440 (NH, NH ₂); 1707 (C=O)	farblose Kristalle
163	N86	B7	C1	THF/DMF 3/1 als LM; DIEA als Base	25	B	0.44	M ⁺ = 651/653/655 (Br ₂)	3464, 3373 (NH, NH ₂); 1685 (C=O)	
166	N78	B7	C1	THF als LM; DIEA als Base	32	A	0.19	M ⁺ = 575/577/579 (Br ₂)	3411, 3319 (NH, NH ₂); 1657 (C=O)	
167	N78	B7	C16	THF als LM; DIEA als Base	58	A	0.13	M ⁺ = 472/474/476 (Cl ₂)	1664 (C=O)	

Beispiel 4

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



N-{2-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-oxoethyl}-2-naphthalincarboxamid (Lfd. Nr. 140)

Die Mischung aus 0.5 g (1.243 mMol) 3-[1-(2-Amino-1-oxoethyl)-4-piperidinyl]-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon-trifluoracetat, 0.33 g (1.731 mMol) 2-Naphthoylechlorid, 0.5 ml Triethylamin und 100 ml Acetonitril wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abge-

- 138 -

nutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.47 g (85 % der Theorie). R_f 0.34 (FM A).

IR (KBr): 3386.8 (NH, NH₂); 1670.3, 1633.6 (C=O)

MS : M^+ = 442

Analog wurde hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm ⁻¹]
141	N89	B7	C14	Acetonitril als LM; NEt ₃ als Base	46	A	0.34	M^+ = 442	1654.8 (C=O)

Beispiel 5

(E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-carboxyphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 179)

Zu der Lösung von 1.2 g (2.6 mMol) (E)-3,4-Dihydro-3-{1-[1,4-dioxo-4-(4-ethoxycarbonylphenyl)-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 169) in 20 ml THF gab man die Lösung von 0.24 g (10.0 mMol) Lithiumhydroxid in 20 ml Wasser. Nach 4stündigem Rühren bei Zimmertemperatur verdünnte man mit 200 ml Wasser und extrahierte einmal mit 100 ml tert.-Butylmethylether. Die wässrige Phase wurde mit 1N Salzsäure angesäuert und fünfmal mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol (9/1 v/v) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und abgenutscht. Nach dem Trocknen im Umlufttrockenschrank erhielt man 0.5 g (44 % der Theorie) an farblosen Kristallen. R_f 0.72 (EE/MeOH/AcOH 80/20/5 v/v/v) bzw. 0.43 (FM D).

IR (KBr): 1689 (C=O)

MS : kein M^+

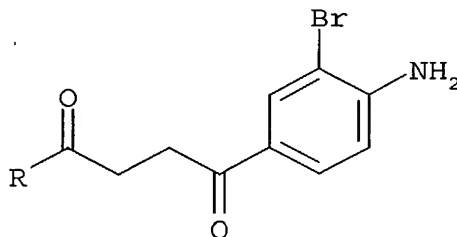
- 139 -

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]
114	N43	B1	C1	Verseifung des Methylesters Lfd. Nr. 113 mit LiOH/NaOH 1/20 in Wasser/MeOH 1/1 (v/v)	58	D	0.13	ESI: (M+H) ⁺ = 593/595/597 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 615/617/619 (Br ₂)	1693.4 (C=O)
119	N46	B2	C1	Verseifung des Methylesters Lfd. Nr. 118 mit NaOH in Wasser/MeOH 3/1 (v/v)	76	A	0.08	M ⁺ = 606/608/610 (Br ₂)	3417.7, 3328.9 (NH, NH ₂); 1664.5, 1649.0 (C=O)

Beispiel 6

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



3-{1-[4-(4-Amino-3-bromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 22)

Die Mischung aus 1.5 g (2.84 mMol) 3-{1-[4-(4-Acetylamino-3-bromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyll}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon und 150 ml konz. Salzsäure wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Der Rückstand wurde mit Wasser digeriert, der ausgefallene Feststoff abgenutscht, aus Acetonitril umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.88 g (64 % der Theorie). R_f 0.34 (FM A).

IR (KBr): 3471.7, 3342.4 (NH, NH₂); 1666.4 (C=O)

MS : M⁺ = 484/486 (Br)

- 140 -

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Bspl. Nr.	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]	Fp. [°C]
20	N1	B2	C3	6	Hergestellt aus Lfd. Nr. (19)	62	A	0.34	ESI: (M+H) ⁺ = 471/473 (Br); (M+Na) ⁺ = 493/495 (Br)		
23	N16	B2	C3	6	Hergestellt aus Lfd. Nr. (17)	81	A	0.35	M ⁺ = 498/500 (Br)	1663 (C=O)	
24	N12	B2	C3	6	Hergestellt aus Lfd. Nr. (21)	60	B	0.77	M ⁺ = 496/498 (Br)	1679.9 (C=O)	267 (MeOH)

Beispiel 7

1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-[(2-aminocarbonylaminophenyl)methyl]-4-piperidinamin (Lfd. Nr. 134)

Zu einer Mischung aus 0.20 g (0.2935 mmol) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-dimethylethoxycarbonyl-N-[(2-aminocarbonylaminophenyl)methyl]-4-piperidinamin (Lfd. Nr. 132) in 20 ml Methylenchlorid wurden 2 ml Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Ether verrieben und der erhaltene beigefarbene amorphe Feststoff (0.15 g; 74 % der Theorie) abgenutscht.

IR (KBr): 1678.0 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.20 (FM B)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 580/582/584 (Br₂)

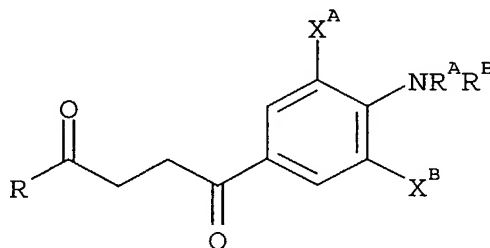
- 141 -

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]
135	N55	B2	C1	Hergestellt aus Lfd. Nr. (188)	55	A	0.32	ESI: (M+H) ⁺ = 615/617/619 (Br ₂)	1674.1 (C=O)
148	N57	B2	C1	Hergestellt aus Lfd. Nr. (189)	66	D	0.76	ESI: (M+H) ⁺ = 731/733/735 (Br ₂); (M+2H) ⁺⁺ = 366/367/368 (Br ₂)	1676.0 (C=O)
182	N72	B2	C1	Hergestellt aus Lfd. Nr. (181)	100	D	0.33	M ⁺ = 561/563/565 (Br ₂)	3448 (NH, NH ₂); 1674, 1646 (C=O)

Beispiel 8

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



3-{1-[4-[3-Chlor-4-[4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]-phenyl]-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 106)

Die Mischung aus 921 mg (2.00 mMol) 3-{1-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon, 377 mg (2.2 mMol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)piperazin, 10 ml DMSO und 0.276 g (2.00 mMol) Kaliumcarbonat wurde 24 Stunden bei einer Reaktionstemperatur von 85°C gerührt. Die Mischung wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, anschließend mit EE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde zweimal an Kieselgel (Amicon, 35-70 µm) säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/30/1 v/v/v als Eluens) gereinigt. Die

- 142 -

geeigneten Eluate wurden vereinigt und ergaben nach üblicher Aufarbeitung 30.0 mg (2.5 % der Theorie) der gesuchten Substanz als farblose, amorphe Substanz. R_f 0.68 (FM D) bzw. 0.35 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/1 v/v/v).

MS : $M^+ = 594/596$ (Cl); ESI: $(M+H)^+ = 595/597$ (Cl)

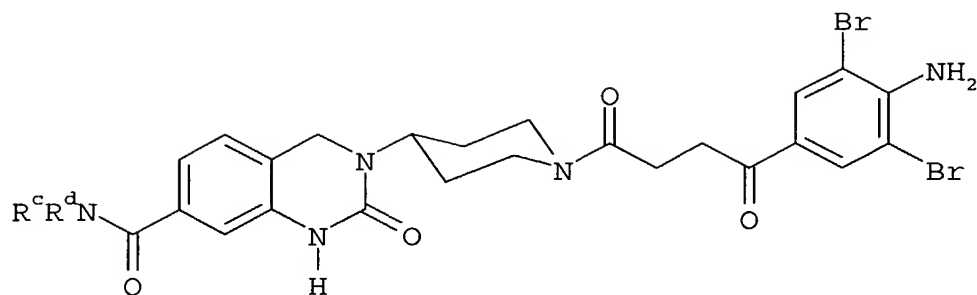
Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm ⁻¹]
107	N10	B2	C36	Austausch von F in p-Position zu Acyl	13	C	0.26	ESI: $(M+H)^+ = 636/638$ (Br)	1668 (C=O)
108	N10	B2	C37	Austausch von F in p-Position zu Acyl	15	D	0.72	ESI: $(M+H)^+ = 651/653$ (Br)	1668 (C=O)
109	N10	B2	C38	Austausch von F in p-Position zu Acyl	27	D	0.65	ESI: $(M+H)^+ = 639/641$ (Br)	1668 (C=O)
111	N10	B2	C39	Austausch von F in p-Position zu Acyl	1.4	C	0.18	$M^+ = 728/730/732$ (Br ₂); ESI: $(M+H)^+ = 729/731/733$ (Br ₂)	
112	N10	B2	C40	Austausch von F in p-Position zu Acyl	3.0	D	0.78	ESI: $(M+H)^+ = 800/802/804$ (Br ₂)	

Beispiel 9

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

- 143 -



3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carboxamid (Lfd. Nr. 121)

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäure (Lfd. Nr. 119), Ammoniumcarbonat und TBTU in Gegenwart von THF/DMF (5/1 v/v) und Triethylamin in quantitativer Ausbeute.

IR (KBr): 3415.7 (NH, NH₂); 1652.9 (C=O)

MS : M⁺ = 605/607/609 (Br₂)

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R _f	MS	IR [cm ⁻¹]
122	N49	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	88	D	53	M ⁺ = 688/690/692 (Br ₂)	1633.6 (C=O)
123	N50	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	85	A	0.15	M ⁺ = 675/677/679 (Br ₂)	1672.2, 1635.5 (C=O)
124	N51	B2	C1	THF/DMF 5/1 als LM; NEt ₃ als Base	82	B	0.50	M ⁺ = 649/651/653 (Br ₂)	1662.5 (C=O)

Beispiel 10

5-Acetylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon (Lfd. Nr. 6) und 3-Acetyl-5-acetylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon (Lfd. Nr. 7)

- 144 -

Zu der Lösung von 200 mg (0.363 mMol) 5-Amino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon in 20 ml THF gab man bei einer Reaktionstemperatur von 0°C 73.5 mg (0.72 mMol) Acetanhydrid und rührte anschließend 2 Stunden bei Zimmertemperatur, dann 1 Stunde bei einer Innentemperatur von 50°C. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand an Kieselgel (30-60 µm) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak 400/40/40/2.5 v/v/v/v zum Eluieren säulenchromatographisch aufgetrennt. Durch Aufarbeiten der geeigneten Fraktionen erhielt man 39 mg (17 % der Theorie) an 3-Acetyl-5-acetylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon (Lfd. Nr. 7), farblose Kristalle (Diisopropylether) vom R_f 0.26 (FM A); IR (KBr): 1732.0, 1675.0 (C=O); MS: M^+ = 633/635/637 (Br_2) und 22 mg (10 % der Theorie) an 5-Acetylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon (Lfd. Nr. 6), farblose Kristalle (Diisopropylether) vom R_f 0.29 (FM B); IR (KBr): 1695.3 (C=O); MS: M^+ = 591/593/595 (Br_2).

Beispiel 11

1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-5-cyclohexanecarbonylamino-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon
(Lfd. Nr. 8)

Zu der Lösung von 200 mg (0.363 mMol) 5-Amino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon und 0.056 ml (0.40 mMol) Triethylamin in 10 ml THF gab man bei einer Reaktionstemperatur von 0°C 58.64 mg (0.40 mMol) Cyclohexancarbonsäurechlorid und rührte die entstandene Suspension anschließend 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand

- 145 -

an Kieselgel (30-60 µm) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak 400/40/40/2.5 v/v/v/v zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Durch Aufarbeiten der geeigneten Fraktionen erhielt man 106 mg (44 % der Theorie) der gesuchten Verbindung in Form farbloser Kristalle (Diisopropylether) vom R_f 0.67 (FM B).

IR (KBr): 1695.3 (C=O)

MS: $(M-H_2O)^+ = 641/643/645$ (Br_2)

Beispiel 12

5-Aminocarbonylamino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon (Lfd. Nr. 9)

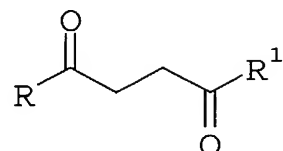
Zu der Lösung von 200 mg (0.363 mMol) 5-Amino-1-{1-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-4-oxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-benzimidazolon in 5 ml THF gab man bei einer Reaktionstemperatur von 0°C 1.5 ml 1N Salzsäure, dann 47 mg (0.723 mMol) Natriumcyanat. Das Eisbad wurde entfernt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die orangefarbene Lösung wurde vorsichtig mit 100 ml konz. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit 50 ml tert. Butylmethylether überschichtet. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und an Kieselgel (30-60 µm) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak 400/40/40/2.5 v/v/v/v zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Durch Aufarbeiten der geeigneten Fraktionen erhielt man 106 mg (44 % der Theorie) der gesuchten Verbindung in Form farbloser Kristalle (THF/Diethylether 1/1 v/v) vom R_f 0.12 (FM B).

IR (KBr): 3435.0, 3354.0 (NH, NH_2); 1701.1, 1662.5 (C=O)

MS: ESI: $(M+H)^+ = 593/595/597$ (Br_2); $(M+Na)^+ = 615/617/619$ (Br_2)

Beispiel 13

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



3-{1-[4-(3-Chlor-4-dimethylaminophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 105)

Die Lösung von 1.05 g (2.248 mMol) (E)-3-{1-[4-(3-Chlor-4-dimethylaminophenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 104) in 110 ml eines Ethanol-THF-Gemischs (10/1 v/v) wurde bei Zimmertemperatur in Gegenwart von 0.5 g Platin auf Aktivkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das Gemisch wurde von Katalysator und Lösemittel befreit und unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (95/5/0.3 v/v/v) zum Eluieren an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhielt 0.36 g (34 % der Theorie) einer farblosen Substanz vom R_f 0.31 (FM A).

IR (KBr): 1672, 1660 (C=O)

MS : M^+ = 468/470 (Cl)

Analog wurde hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]
73	N10	B2	C28	Raney-Ni als Katalysator; MeOH als LM	45	A	0.30	M^+ = 416	2229.6 (CN); 1664.5 (C=O)

- 147 -

Beispiel 14

3-{1-[4-(4-Aminomethylphenyl)-1-oxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 77)

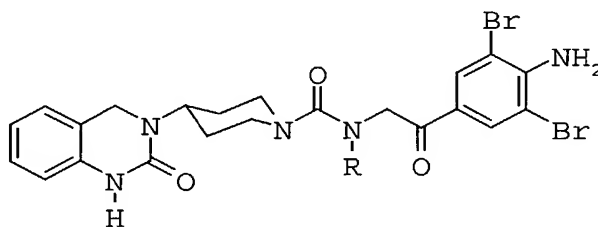
Die Lösung von 0.48 g (1.153 mMol) 3-{1-[4-(4-Cyanphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon (Lfd. Nr. 73) und 1.15 ml 1N Salzsäure in 100 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur und 3 bar Druck in Gegenwart von 0.25 g 10proz. Palladium auf Aktivkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das Gemisch wurde von Katalysator und Lösemittel befreit und ergab 0.27 g (58 % der Theorie) einer farblosen Substanz vom R_f 0.30 (FM A).

IR (KBr): 1662.5 (C=O)

MS : $M^+ = 406$; ESI: $(M+H)^+ = 407$

Beispiel 15

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



N-[2-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-oxoethyl]-N-methyl-4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidin-1-carboxamid (Lfd. Nr. 110)

Zu der Lösung von 326.4 mg (1.1 mMol) Triphosgen in 50 ml Dichlormethan tropfte man innerhalb von 30 Minuten die Mischung aus 693.9 mg (3.0 mMol) 3-(4-Piperidinyl)-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon, 1.2 ml DIEA und 50 ml Dichlormethan. Dann gab man die Mischung aus 1075.4 mg (3.0 mMol) 1-(4-Amino-3,5-di-

- 148 -

bromphenyl)-2-methylaminoethanon-hydrochlorid, 2.4 ml DIEA und 50 ml Dichlormethan auf einmal zu und rührte 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Der Ansatz wurde mit 50 ml verdünnter wässriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, danach vom Lösemittel befreit. Der verbliebene Rückstand wurde an Kieselgel (Amicon, 35-70 µm) unter Verwendung von EE/MeOH/konz. Ammoniak 95/5/0.5 v/v/v zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Das kristalline Produkt wurde mit EtOH verrührt, abgenutscht und nach dem Waschen mit Diethylether im Umlufttrockenschrank getrocknet. Ausbeute: 0.1 g (6 % der Theorie). Fp. 268-270°C. R_f 0.48 (FM A).

IR (KBr): 3442 (NH, NH₂), 1664 (C=O)

MS : $M^+ = 577/579/581$ (Br₂);

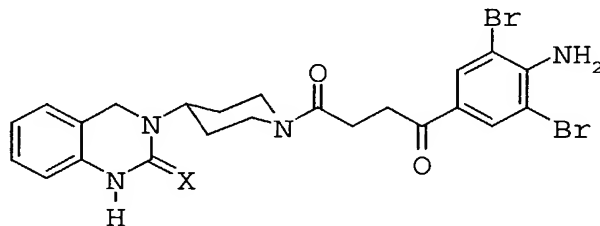
ESI: $(M-H)^- = 576/578/580$ (Br₂); $(M+Na)^+ = 600/602/604$ (Br₂)

Analog wurde hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm ⁻¹]
126	N10	B11	C1	CDT (statt Triphosgen) / DIEA / THF	43	A	0.50	ESI: $(M-H)^- = 562/564/566$ (Br ₂)	3450.4, 3323.2 (NH, NH ₂); 1662.5 (C=O)

Beispiel 16

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromophenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinthion (Lfd. Nr. 183)

- 149 -

Die Mischung aus 0.5 g (0.929 mMol) 1-[4-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-1,4-dioxobutyl]-N-[(2-aminophenyl)methyl]-4-piperidin-amin, 0.2 g (1.122 mMol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol und 50 ml DMF wurde 1.5 Stunden bei einer Temperatur von 100°C gerührt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung in 300 ml Wasser eingerührt, der ausfallende Niederschlag abgenutscht, gründlich mit je 5 ml Methanol und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 480 mg (89 % der Theorie) der gesuchten Substanz in Form von farblosen Kristallen vom R_f 0.97 (FM A).

IR (KBr): 1669 (C=O)

MS : M^+ = 578/580/582 (Br_2)

Analog wurde hergestellt:

Lfd. Nr.	N	B	C	Anmerkungen	% Ausb.	FM	R_f	MS	IR [cm^{-1}]	Fp. [°C]
184	N73	B2	C1	Cyanimino-diphenylcarbonat statt N,N'-Thiocarbonyldiimidazol / DMF / 100°C	91	A	0.91	M^+ = 586/588/590 (Br_2)	2187 (CN)	farblose Kristalle

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker 20.0 mg

- 150 -

Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchezucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel IIInhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel IIIInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g

- 151 -

Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff. Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IVTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel VNasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

- 152 -

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VIInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 mlZusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (WfI); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIIInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 mlZusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg

- 153 -

Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIIILyophilisat mit 10 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefrier-trocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

- 154 -

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IXTabletten mit 20 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel XKapseln mit 20 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

Herstellung:

- 155 -

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	50 mg
Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

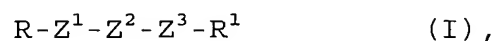
Wirksubstanz	10 mg
Mannitol	50 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (WfI); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

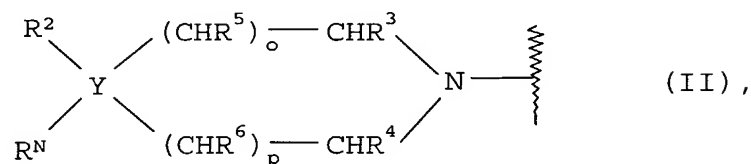
Patentansprüche

1. Arylalkane, Arylalkene und Aryl-azaalkane der allgemeinen Formel



in der

R die H₂N-Gruppe oder den Rest der Formel



in dem

o die Zahl 1 oder, sofern Y kein Stickstoffatom bedeutet, auch die Zahl 0,

p die Zahl 1 oder, sofern Y kein Stickstoffatom bedeutet, auch die Zahl 0,

Y das Kohlenstoffatom oder, sofern Y nicht mit einem Heteroatom verknüpft ist, auch das Stickstoffatom,

R² ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

- 157 -

R³ und R⁴ Wasserstoffatome oder zusammen eine Alkylenbrücke mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R⁵ und R⁶ Wasserstoffatome oder zusammen eine ein- bis dreigliedrige unverzweigte Alkylenbrücke, in der eine Methylengruppe durch eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

R^N einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein können und

benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonyl-, Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe oder zwei Carbonylgruppen oder eine Carbonylgruppe und eine Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe, wobei die vorstehend genannten Iminocarbonylgruppen durch eine Cyanogruppe oder durch eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein können, enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkanoyl-, Hydroxycarbonylalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-,

- 158 -

Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei zusätzlich an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine unverzweigte Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome die Gruppe =CH-S-CH= angefügt oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y das Kohlenstoffatom bedeutet, die Hydroxygruppe, eine Benzoylaminocarbonylaminogruppe, eine am Anilinstickstoff gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe substituierte Phenylaminogruppe oder eine am Benzylamin-Stickstoff gegebenenfalls durch eine Alkoxycarbonylgruppe substituierte Phenylmethylaninogruppe,

wobei die in den unter R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido-,

- 159 -

diazino- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Cycloalkancarboxylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarboxyl-, Alkylaminocarboxyl-, Dialkylaminocarboxyl-, Hydroxyalkylaminocarboxyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonylamino-, Methylendioxy-, Aminocarboxylamino-, Aminocarboxylaminoalkyl-, Alkylaminocarboxylamino-, Dialkylaminocarboxylamino-, Aminomethyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylaminocarboxylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten können,

- 160 -

darstellen,

oder, sofern $Z^1-Z^2-Z^3$ den zweiwertigen Rest $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny1-1'-yl-Rest,

Z^1 eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

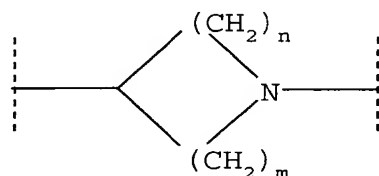
Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$,

in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können und die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind,

die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



(III),

- 161 -

in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 bedeuten und
das Stickstoffatom mit einer Carbonylgruppe der Gruppe Z³ verknüpft ist,

Z³ die Methylen- oder die Carbonylgruppe,

wobei mindestens eine der Gruppen Z¹ und Z³ eine Carbonylgruppe bedeutet, und

R¹ eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Benzimidazolyl-, 1,3-Dihydro-2-oxobenzimidazolyl-, Octahydro-9-phenanthryl- oder Benzodioxolanylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Amino-, Aminoalkyl-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, 4-(Dialkylaminoalkyl)-1-piperazinyl-, Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Dialkylaminoalkyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, Nitro-, Methansulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-,

- 162 -

di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylamino-gruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

wobei die in den vorstehend genannten Gruppen enthaltenen Hydroxy-, Amino- und Imidazolylgruppen mit den aus der Peptidchemie geläufigen Schutzresten substituiert sein können,

alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können,

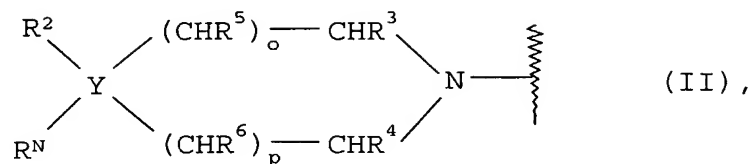
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

2. Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R die H_2N -Gruppe, sofern Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen und R^1 durch die H_2N -Gruppe und einen zusätzlichen Substituenten wenigstens disubstituiert ist oder sofern Z^2 keine Iminogruppe enthält,

- 163 -

oder den Rest der Formel



in dem

o , p , R^5 , R^6 und Y wie eingangs erwähnt definiert sind,

R^2 ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R^3 und R^4 Wasserstoffatome oder zusammen eine Alkylenbrücke mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R^N einen monocyclischen, ein bis zwei Iminogruppen enthaltenden gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind und

benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonyl-, Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe oder zwei Carbonylgruppen oder eine Carbonylgruppe und eine Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe, wobei die vorstehend genannten Iminocarbonylgruppen durch eine Cyanogruppe oder durch eine

- 164 -

Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein können, enthalten,

die vorstehend erwähnten zwei Iminogruppen enthaltenden Heterocyclen an einem der Imino-Stickstoffatome durch eine Alkanoyl-, Hydroxycarbonylalkyl- oder Alkoxy-carbonylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl- oder Thienyl-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei zusätzlich an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine unverzweigte Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome die Gruppe =CH-S-CH= angefügt oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, Thiophen- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

mit den Maßgaben, daß

(i) R^N nicht die Bedeutung der 2,6-Dioxo-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-3-ylgruppe, der gegebe-

- 165 -

nenfalls in 3-Position durch eine Acylgruppe monosubstituierten 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-imidazolylgruppe und der 2(1H)-Oxo-3,4,5,6-tetrahydro-1-pyrimidinylgruppe annimmt und

(ii) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-chlorphenyl- oder 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-bromphenylgruppe darstellt, falls R^N die Bedeutung des 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-thioxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-1-yl-, 3-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazin-4-yl-, 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz[f][1,4]oxazepin-4-yl- oder 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-Restes annimmt,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß

(i) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl- oder Naphthylgruppe darstellt oder

(ii) Z^2 keinen N-haltigen Rest bedeutet oder

(iii) Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen,

auch die Hydroxygruppe

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet und Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, eine Benzoylamino-carbonylaminogruppe, , eine am Anilinstickstoff

- 166 -

gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylaminogruppe,

oder auch, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen und in dem Rest der allgemeinen Formel (II) o und p jeweils den Wert 1 annehmen, eine am Benzylamin-Stickstoff gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylmethylaninogruppe,

wobei die in den unter R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl- und Thienylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido-, diazino- und chinolinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, durch Cycloalkylgruppen mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Methoxy-, Methylthio-, Methylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Methansulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Cyclohexancarboxylamino-, Aminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, Aminomethyl-, Acetyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

darstellen,

- 167 -

oder, sofern $Z^1-Z^2-Z^3$ den zweiwertigen Rest $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny1-1'-yl-Rest,

Z^1 die Methylen- oder die Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

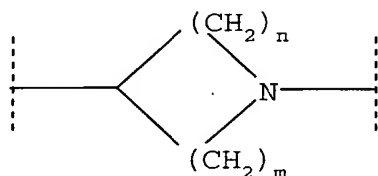
in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen

$-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$,

in denen die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder, sofern R^1 keinen durch Cycloalkyl- oder Phenylgruppen substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest darstellt oder R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten Benzolring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



(III),

- 168 -

in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten und das Stickstoffatom mit der Gruppe Z^3 in der Bedeutung einer Carbonylgruppe verknüpft ist,

Z^3 die Carbonylgruppe oder, sofern R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch die Methylengruppe,

wobei mindestens eine der Gruppen Z^1 und Z^3 eine Carbonylgruppe bedeutet und die Sequenz $Z^1-Z^2-Z^3$ mindestens viergliedrig ist, und

R^1 eine mono-, di- oder trisubstituierte Phenylgruppe, eine Benzimidazolyl-, 1,3-Dihydro-2-oxobenzimidazolyl-, Octahydro-9-phenanthryl- oder Benzodioxolanylgruppe oder, sofern Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen, auch eine 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Cycloalkylgruppen mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy-, Alkoxy-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Carboxy-, Amino-, Aminomethyl-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, 4-[3-(Dimethylaminopropyl)]-1-piperazinyl-, Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]-

- 169 -

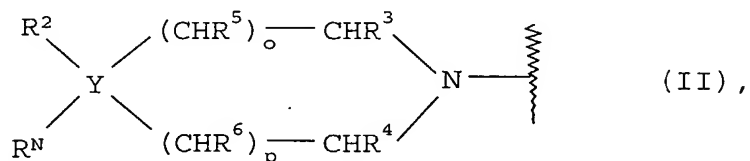
1-piperidinyl-, Nitro-, Methansulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Acetyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl- oder Alkylenteile, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 5 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

3. Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R die H₂N-Gruppe, sofern Z¹ und Z³ jeweils die CO-Gruppe darstellen und R¹ durch die H₂N-Gruppe und einen zusätzlichen Substituenten wenigstens disubstituiert ist oder sofern Z² keine Iminogruppe enthält, oder den Rest der Formel



in dem

o, p und Y wie eingangs erwähnt definiert sind,

R² ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

- 170 -

R^3 und R^4 Wasserstoffatome oder zusammen eine Alkylenbrücke mit 2 Kohlenstoffatomen,

R^5 und R^6 Wasserstoffatome oder zusammen eine n-Propylenbrücke, in der die mittlere Methylengruppe durch eine Methyliminogruppe ersetzt sein kann,

R^N einen monocyclischen, ein bis zwei Iminogruppen enthaltenden gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sind und

benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonyl-, Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe oder zwei Carbonylgruppen oder eine Carbonylgruppe und eine Thioxo- oder Iminocarbonylgruppe, wobei die vorstehend genannten Iminocarbonylgruppen durch eine Cyanogruppe oder durch eine tert.-Butoxycarbonylgruppe substituiert sein können, enthalten,

die vorstehend erwähnten zwei Iminogruppen enthaltenden Heterocyclen an einem der Imino-Stickstoffatomedurch eine Acetyl-, Carboxymethyl- oder Methoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Methylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenyl- oder Thienyl-Gruppe substituiert sein

- 171 -

können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei zusätzlich an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine unverzweigte Alkylengruppe mit 4 Kohlenstoffatomen oder an die oben erwähnten 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome die Gruppe =CH-S-CH= angefügt oder

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, Thiophen- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann,

mit den Maßgaben, daß

(i) R^N nicht die Bedeutung der 2,6-Dioxo-3-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrimidin-3-ylgruppe, der gegebenenfalls in 3-Position durch eine Acylgruppe monosubstituierten 2-Oxo-1,3,4,5-tetrahydro-1-imidazolylgruppe und der 2(1H)-Oxo-3,4,5,6-tetrahydro-1-pyrimidinylgruppe annimmt und

(ii) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-chlorphenyl- oder 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-bromphenylgruppe darstellt, falls R^N die Bedeutung des 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-thioxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-1-yl-, 3-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazin-4-yl-, 3-Oxo-2,3,4,5-tetrahydro-

- 172 -

benz[f][1,4]oxazepin-4-yl- oder 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-
Restes annimmt,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, mit der Maßgabe,
daß

(i) R^1 keine 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-
4-amino-5-chlorphenyl- oder Naphthylgruppe darstellt
oder

(ii) Z^2 keinen N-haltigen Rest bedeutet oder

(iii) Z^1 und Z^3 jeweils die CO-Gruppe darstellen,

auch die Hydroxygruppe,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet und Z^1 und Z^3
jeweils die CO-Gruppe darstellen, eine Benzoylaminocarbo-
nylaminogruppe, eine am Anilinstickstoff gegebenenfalls
durch eine Aminocarbonylgruppe und im Phenylteil mindest
monosubstituierte Phenylaminogruppe,

oder auch, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, Z^1 und Z^3
jeweils die CO-Gruppe darstellen und in dem Rest der all-
gemeinen Formel (II) o und p jeweils den Wert 1 annehmen,
eine am Benzylamin-Stickstoff gegebenenfalls durch eine
tert.-Butoxycarbonylgruppe und im Phenylteil zumindest
monosubstituierte Phenylmethyaminogruppe,

wobei die in den unter R^N erwähnten Resten enthaltenen
Phenyl- und Thienylgruppen sowie benzo-, thieno-, pyri-
do-, diazino- und chinolinokondensierten Heterocyclen im

- 173 -

Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro-, Methoxy-, Methansulfonylamino-, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Cyclohexan-carbonylamino-, Aminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]carbonylamino-, Aminomethyl- oder Aminocarbonylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

darstellen,

oder, sofern $Z^1-Z^2-Z^3$ den zweiwertigen Rest $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidinyl-1'-yl-Rest,

Z^1 die Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen

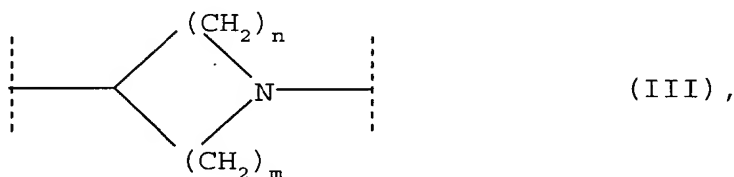
$-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$,

in denen die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind und

- 174 -

das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe $-CH=CH-$ oder, sofern R^1 keinen durch Cycloalkyl- oder Phenylgruppen substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest darstellt oder R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten Benzolring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

m eine der Zahlen 1 oder 2 und n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten und das Stickstoffatom mit der Gruppe Z^3 in der Bedeutung einer Carbonylgruppe verknüpft ist,

Z^3 die Carbonylgruppe oder, sofern R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch die Methylengruppe,

wobei mindestens eine der Gruppen Z^1 und Z^3 eine Carbonylgruppe bedeutet und die Sequenz $Z^1-Z^2-Z^3$ mindestens viergliedrig ist, und

R^1 eine monosubstituierte Phenylgruppe, eine 5-Benzimidazolyl-, 1,3-Dihydro-2-oxobenzimidazol-5-yl-, Octahydro-9-phenanthryl- oder 5-Benzodioxolanylgruppe oder, sofern Z^1 und Z^3 jeweils die

- 175 -

CO-Gruppe darstellen, auch eine 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe bedeuten,

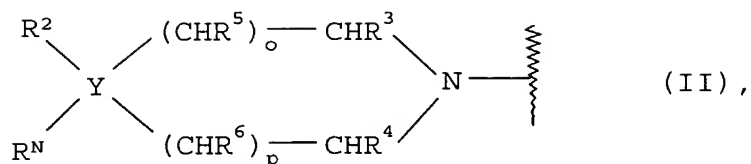
wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch Cyclohexyl-, Hydroxy-, Alkoxygruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Phenyl-, Trifluormethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Carboxy-, Amino-, Aminomethyl-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, 4-[3-(Dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl-, Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-(4-Methyl-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, 4-[4-(3-Dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl)-1-piperidinyl-, Nitro-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

4. Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R die H₂N-Gruppe, sofern Z¹ und Z³ jeweils die CO-Gruppe darstellen und R¹ durch die H₂N-Gruppe und einen zusätzlichen Substituenten wenigstens disubstituiert ist oder sofern Z² keine Iminogruppe enthält, oder den Rest der Formel

- 176 -



in dem

Y das Kohlenstoffatom und o und p unabhängig voneinander die die Zahlen 1 oder 0 oder

Y das Stickstoffatom und o und p jeweils die Zahl 1,

R² ein freies Elektronenpaar, wenn Y das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R³ und R⁴ Wasserstoffatome oder zusammen eine Ethylenbrücke,

R⁵ und R⁶ Wasserstoffatome oder zusammen eine -CH₂-N(CH₃)-CH₂- Brücke,

R^N eine 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl-, 4-Phenyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-

- 177 -

Dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-,
1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-,
1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-,
2,5-Dioxo-4-(phenylmethyl)-imidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-
4-phenyl-imidazolidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-
benzothiadiazin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-(2-naphthyl)-2H-2-oxo-
imidazol-1-yl-, 4-(4-Biphenyl)-1,3-dihydro-2H-2-oxoimi-
dazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-
3-yl-, 2-(Dimethylethoxycarbonylamino)-3,4-dihydrochina-
zolin-3-yl-, 2-Amino-3,4-dihydrochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihy-
dro-2(1H)-thioxochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-cyan-
iminochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-
1,3-benzodiazepin-3-yl- oder 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-
3-yl-Gruppe oder,

sofern R¹ keine 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl-, 2-Alkoxy-
4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-chlorphe-
nyl- oder 2-Alkoxy-4-acetylamino-5-bromphenylgruppe dar-
stellt, auch eine 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-
oder 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten zwei Iminogruppen enthal-
tenden mono- und bicyclischen Heterocyclen an einem der
Imino-Stickstoffatome durch eine Acetyl-, Carboxymethyl-
oder Methoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein
können und/oder

im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen
enthaltenen Phenylgruppen zusätzlich durch Fluor-,
Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, Nitro-,
Methoxy-, Methansulfonylamino-, Phenyl-, Trifluorme-

- 178 -

thyl-, Methoxycarbonyl-, Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Cyclohexanecarbonylamino-, Aminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl]carbonyl-, [4-(1-Piperidinyl)piperidinyl]-carbonylamino- oder Aminocarbonylaminogruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den sechs letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, mit der Maßgabe, daß

(i) R¹ keine 2-Alkoxy-4-amino-5-bromphenyl-, 2-Alkoxy-4-amino-5-chlorphenyl- oder Naphthylgruppe darstellt oder

(ii) Z² keinen N-haltigen Rest bedeutet,

auch die Hydroxygruppe,

oder, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet und Z¹ und Z³ jeweils die CO-Gruppe darstellen, eine Benzoylamino-carbonylamino-grouppe, eine am Anilinstickstoff gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylgruppe und im Phenylteil mindestens monosubstituierte Phenylaminogruppe

oder auch, wenn Y das Kohlenstoffatom bedeutet, Z¹ und Z³ jeweils die CO-Gruppe darstellen und in dem Rest der allgemeinen Formel (II) o und p jeweils den Wert 1 annehmen, eine gegebenenfalls am Benzylamin-Stickstoff durch eine

- 179 -

tert.-Butoxycarbonylgruppe und im Phenylteil zumindest monosubstituierte Phenylmethyaminogruppe,

darstellen,

oder, sofern $Z^1-Z^2-Z^3$ den zweiwertigen Rest $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ darstellt, auch den 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny-1'-yl-Rest,

Z^1 die Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$,

in denen ein Wasserstoffatom durch eine Methyl- oder Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

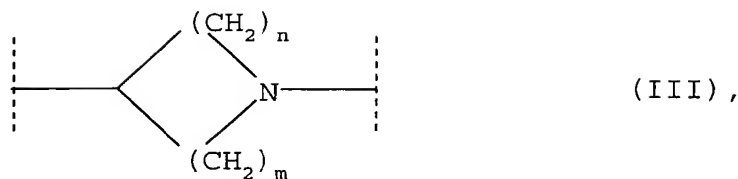
eine der Gruppen

$-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$,

in denen die Stickstoffatome jeweils mit einer Carbonylgruppe der Gruppen Z^1 oder Z^3 verknüpft sind und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch die Methylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder, sofern R^1 keinen durch Cycloalkyl- oder Phenylgruppen substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest darstellt oder R^N nicht über eine in Nachbarsstellung zu einem ankondensierten Benzolring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel

- 180 -



in der

m eine der Zahlen 1 oder 2 und n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten und das Stickstoffatom mit der Gruppe Z^3 in der Bedeutung einer Carbonylgruppe verknüpft ist,

Z^3 die Carbonylgruppe oder, sofern R^N nicht über eine in Nachbarstellung zu einem ankondensierten aromatischen oder heteroaromatischen Ring gebundene Iminogruppe verknüpft ist, auch die Methylengruppe bedeuten,

wobei mindestens eine der Gruppen Z^1 und Z^3 die Carbonylgruppe bedeutet und die Sequenz $Z^1-Z^2-Z^3$ mindestens viergliedrig ist, und

R^1 wie im Anspruch 3 definiert ist,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

5. Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß diese in den Beispielen 1 bis 16 beschrieben werden.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- 181 -

1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon,

1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)-2(2H)-imidazolon,

1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-imidazolon,

3-[1'-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-[1.4']bipiperidinyl-4-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon,

(E)-3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon,

(E)-1-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-imidazolon,

3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinon,

3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester,

3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-7-carboxamid,

3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-N-(2-hydroxyethyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carboxamid,

3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-1,3-dihydro-2(2H)-imidazo[4.5-c]chinolinon und

3-{1-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,4-dioxobutyl]-4-piperidinyl}-3,4-dihydro-2(1H)-chinazolinthion

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das CGRP-antagonistische Eigenschaften aufweist.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, von entzündlichen Erkrankungen, der allergischen Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, der Morphintoleranz oder zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen geeignet ist.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 183 -

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 die Methylengruppe,

Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ oder $-CH=CH-$ und

Z^3 die Carbonylgruppe bedeuten und

R die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny-1'-yl-Gruppe hat,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R' die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-[1.4']bipiperidiny-1'-yl-Gruppe hat,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ oder $-CH=CH-$,

Z^3 die Carbonylgruppe und

- 184 -

X eine Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der

Z^1 die Carbonylgruppe,

Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$, in denen ein
Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe
ersetzt sein kann,

eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein
Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Was-
serstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine
 C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder die Gruppe $-CH=CH-$
und

Z^3 die Methylen- oder die Carbonylgruppe bedeuten,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

Z^2 eine der Gruppen $-(CH_2)_2-$ oder $-(CH_2)_3-$, in denen ein
Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe
ersetzt sein kann,

eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein
Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Was-
serstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine
 C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, oder die Gruppe $-CH=CH-$
und

Z^3 die Methylen- oder die Carbonylgruppe bedeuten,

- 185 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R die in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt, gekuppelt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 die Carbonylgruppe,

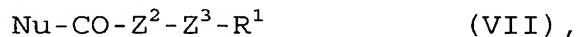
Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$, in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine

C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder die Gruppe $-\text{CH=CH-}$ und

Z^3 eine Methylen- oder Carbonylgruppe bedeuten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

Z^2 eine der Gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$, in denen ein Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe ersetzt sein kann,

eine der Gruppen $-\text{CH}_2\text{-NH-}$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Was-

- 186 -

serstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder die Gruppe -CH=CH-, Z³ eine Methylen- oder Carbonylgruppe und Nu eine Austrittsgruppe bedeuten,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



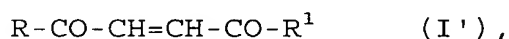
in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist, gekuppelt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Z¹ und Z³ jeweils die Carbonylgruppe und Z² die Gruppe -(CH₂)₂- bedeuten,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



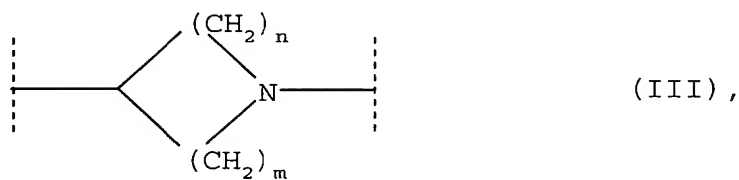
in der

R und R¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, katalytisch hydriert wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Z¹ eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z² einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z² eine der Gruppen -CH₂-NH- oder -(CH₂)₂-NH-, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4
und

Z³ die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



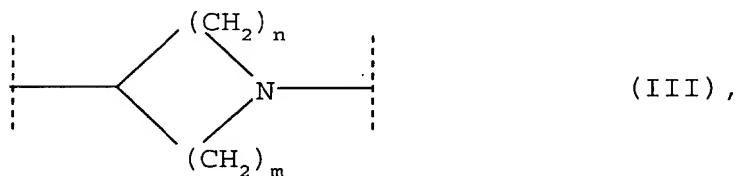
in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

Z¹ eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z² einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

- 188 -

Z^2 eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

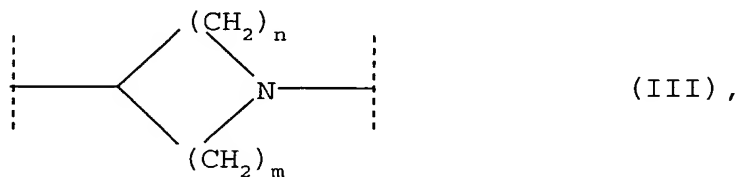
m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4 und

Z^3 die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten, gekuppelt wird oder

f) zur Herstellung einer Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder, sofern Z^2 einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel III darstellt, auch eine Bindung,

Z^2 eine der Gruppen $-CH_2-NH-$ oder $-(CH_2)_2-NH-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann, oder einen zweiwertigen Rest der allgemeinen Formel



in der

- 190 -

in der

m und n unabhängig voneinander eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4
und

Z^3 die Carbonylgruppe darstellen, bedeuten, gekuppelt wird oder

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,
in der

R und R^1 mit der Maßgabe, daß sie keine freien Aminogruppen
tragen dürfen, wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

Z^1 die Carbonylgruppe,

Z^2 eine der Gruppen $-NH-CH_2-$ oder $-NH-(CH_2)_2-$, in denen ein an
ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das
Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl-
gruppe ersetzt sein kann und

Z^3 die Methylen- oder Carbonylgruppe bedeuten,

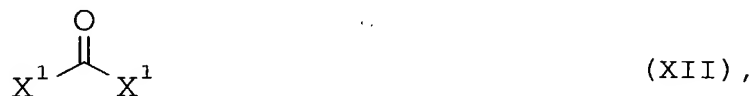
ein Amin der allgemeinen Formel,



in der

R'' mit der Maßgabe, daß der Rest keine freie Aminogruppe ent-
hält, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeu-
tungen besitzt,

mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



in der

- 191 -

X^1 eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

der Rest $R^{1'}$ mit der Maßgabe, daß der Rest keine freie Amino-Gruppe enthält, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R^1 erwähnten Bedeutungen annimmt,

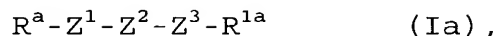
Z^2 eine der Gruppen $-NH-CH_2-$ oder $-NH-(CH_2)_2-$, in denen ein an ein Kohlenstoffatom gebundenes Wasserstoffatom oder/und das Wasserstoffatom der Iminogruppe jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann und

Z^3 die Methylen- oder Carbonylgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

mindestens einer der Reste R und R^1 eine oder mehrere Carboxygruppen enthält,

ein Carbonsäureester der allgemeinen Formel



in der

Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

R^a und R^{1a} mit der Maßgabe, daß mindestens einer dieser Reste eine oder mehrere Alkoxy-carbonylgruppen enthält, die in den

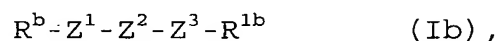
- 192 -

Ansprüchen 1 bis 6 für R bzw. R^1 angegebenen Bedeutungen besitzen,

alkalisch verseift und gewünschtenfalls anschließend die zugrundeliegende Carbonsäure durch Behandlung mit einer verdünnten organischen oder anorganischen Säure freigesetzt wird oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R und R^1 eine oder mehrere Aminogruppen enthält,

ein Acylamin der allgemeinen Formel



in der

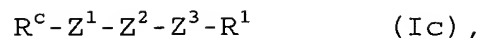
Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

R^b und R^{1b} mit der Maßgabe, daß R^b durch eine Acetylamino-, Propionylamino-, Cycloalkancarboxylamino- oder Benzoylamino-Gruppe oder/und R^{1b} durch eine Acetylamino-, Propionylamino- oder Benzoylamino-Gruppe substituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R bzw. R^1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sauer hydrolysiert wird oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der der Rest R eine oder zwei primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält,

eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 193 -



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

R^c mit der Maßgabe, daß dieser Rest eine oder zwei primäre oder sekundäre Aminogruppen enthält, die durch eine tert.-Alkoxy-carbonyl-Gruppe substituiert sind, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen besitzt, sauer hydrolysiert wird oder

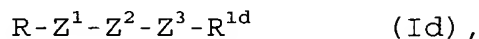
k) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

Z^1 und Z^3 jeweils die Carbonylgruppe,

Z^2 die Gruppe $-(CH_2)_2-$ und

der Rest R^1 eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Position zur Verknüpfungsstelle eine tertiäre Aminogruppe trägt, ansonsten wie in den Ansprüchen 1 bis 6 beschrieben substituiert sein kann,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

Z^1 und Z^3 jeweils die Carbonylgruppe,

Z^2 die Gruppe $-(CH_2)_2-$ und

der Rest R^{1d} eine Phenylgruppe darstellt, die in 4-Position zur Verknüpfungsstelle eine nucleophil austauschbare Funktion

- 194 -

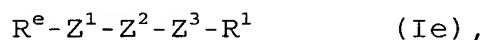
trägt, ansonsten wie in den Ansprüchen 1 bis 6 beschrieben substituiert sein kann, bedeuten,

mit einem entsprechenden Amin nukleophil substituiert wird oder

l) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

der Rest R im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonyl-Gruppe gleichartig mono-, di- oder trisubstituiert ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

der Rest R^e mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch die Carboxy-Gruppe mono-, di- oder trisubstituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen aufweist und R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

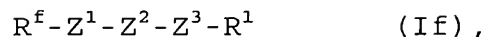
mit Ammoniak oder einem entsprechenden Alkylamin oder Dialkylamin, gekuppelt wird oder

m) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

der Rest R im Kohlenstoffgerüst durch eine Acetylamino-Gruppe oder im Kohlenstoffgerüst durch eine Acetylamino-Gruppe und gleichzeitig an einem der Aza-Stickstoffatome durch eine Acetylgruppe substituiert ist,

- 195 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

der Rest R^f mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Amino-Gruppe substituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen aufweist, acyliert wird oder

n) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

der Rest R mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Acetylamino-, Propionylamino-, Cycloalkancarboxylamino-, oder Benzoylamino-Gruppe substituiert ist, wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



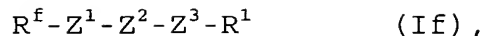
in der

R^g die Methyl-, die Ethyl-, eine Cycloalkyl- oder Phenylgruppe darstellt und

Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 196 -



in der

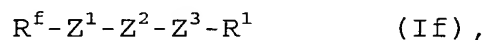
R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

der Rest R^f mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Amino-Gruppe substituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen aufweist, gekuppelt wird oder

o) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

der Rest R mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminocarbonylamino-Gruppe substituiert ist, wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

der Rest R^f mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Amino-Gruppe substituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen aufweist,

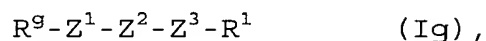
mit Cyansäure umgesetzt wird oder

p) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

- 197 -

der Rest R mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Aminomethyl-Gruppe substituiert ist, wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und Z^2 mit Ausnahme der Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen besitzt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

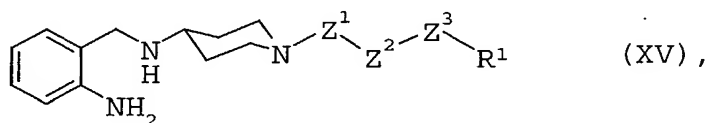
R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

der Rest R^9 mit der Maßgabe, daß er im Kohlenstoffgerüst durch eine Nitril-Gruppe substituiert ist, die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R angegebenen Bedeutungen hat, katalytisch hydriert wird oder

q) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der

R der 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-thioxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-oder der 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-cyaniminochinazolin-3-yl]-1-piperidinyll-Rest ist,

ein Diamin der allgemeinen Formel



in der

R^1 , Z^1 , Z^2 und Z^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/10463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D471/04 C07D495/04 C07D409/14 C07D417/04
C07D401/14 C07D211/58 C07D205/085 A61K31/4523 A61K31/454
A61K31/4545 A61P9/14 A61P11/06 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 018 823 A (SCHWAN THOMAS J) 19 April 1977 (1977-04-19) column 1 -column 2; claim 1 ---	1,7,8
X	GB 1 503 551 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 15 March 1978 (1978-03-15) claims 1,5,32 ---	1,7,8
X	EP 0 005 658 A (BRUN LAB SA LE) 28 November 1979 (1979-11-28) Seite 22, Zeilen 8, 9, Nr. 217 ---	1
X	US 5 190 741 A (MEYNIEL GASTON ET AL) 2 March 1993 (1993-03-02) Spalte 3, Formel II; Spalte 5, Tabelle, Derivat D; Anspruch 1 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2001

Date of mailing of the international search report

25/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/10463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 //((C07D471/04, 239:00, 221:00), (C07D495/04, 333:00, 239:00))

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 432 172 A (SPECTOR ILAN ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) column 15, line 1 - line 10 ---	1
X	EP 0 444 924 A (SUNTORY LTD) 4 September 1991 (1991-09-04) example 11 ---	1
X	WO 97 03951 A (HEMMI MITSUE & HF; HEMMI YUSUKE & HM (JP); FUKAMI NAOKI (JP); IMAI) 6 February 1997 (1997-02-06) Seite 35, Prep.9; Seite 43, Prep.28; Seite 45, Prep.34; Seite 66, Prep.61,62,63; Seite 67, Prep.65,68; Seite 68, Prep.72 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 2001

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/EP 00/10463

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 441 333 A (SHOWA PHARM CHEM IND) 14 August 1991 (1991-08-14) Seite 3, Formel (I) in Verbindung mit Seite 4, "timiperone" und "benperidol" ----	1
X	GB 1 530 931 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 1 November 1978 (1978-11-01) page 2, line 3 ----	1
X	US 4 199 590 A (WARD TERENCE J) 22 April 1980 (1980-04-22) column 5, line 26 - line 27 ----	1
X	GB 1 500 973 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 15 February 1978 (1978-02-15) Seite 2, Formel (IV) ----	1
X	US 4 073 790 A (ARCHIBALD JOHN LEHEUP ET AL) 14 February 1978 (1978-02-14) Spalte 8, Formel (II) und Definitionen für Ar und R in der Tabelle ----	1
X	GB 1 393 979 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 14 May 1975 (1975-05-14) page 2, line 102 - line 103 ----	1
P,X	EP 1 024 130 A (ASAHI CHEMICAL IND) 2 August 2000 (2000-08-02) Seite 39, Beispiel 55 -& WO 99 19291 A 22 April 1999 (1999-04-22) ----	1
X	-& WO 99 19291 A 22 April 1999 (1999-04-22) ----	1
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30 June 1999 (1999-06-30) & JP 11 071350 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 16 March 1999 (1999-03-16) abstract ----	1,10
Y	US 5 747 485 A (DOHERTY JAMES ET AL) 5 May 1998 (1998-05-05) claim 1 ----	1,10
A	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG; ENTZEROTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19) cited in the application page 173, line 5 -page 176, line 8 page 180 -page 197 claims 1,7-10 ----	1,7-11
A	US 5 508 306 A (CHIU GEORGE ET AL) 16 April 1996 (1996-04-16) Spalte 5, erste Formel figure 1 -----	1

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Claims Nos 1-4 (in addition to parts of Claims Nos. 7-12 relating to Claims Nos. 1-4) relate to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small proportion can be considered disclosed according to the terms of Article 5 PCT. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. The search was therefore directed towards parts of the claims that seemed to be supported and disclosed according to the above-mentioned terms, i.e. the parts relating to compounds supported by the examples 1-16 (serial nos. 1-184) and by pages 83-92.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 00/10463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4018823 A	19-04-1977	NONE	
GB 1503551 A	15-03-1978	DE 2423896 A AT 343673 B AT 310375 A AU 8119675 A BE 829139 A CH 613448 A DK 213575 A ES 437081 A ES 441439 A FI 751333 A, B, FR 2270876 A JP 50160280 A NL 7505711 A NO 751725 A, B, SE 413504 B SE 7505586 A US 4087531 A	27-11-1975 12-06-1978 15-10-1977 18-11-1976 17-11-1975 28-09-1979 17-11-1975 16-01-1977 01-03-1977 17-11-1975 12-12-1975 25-12-1975 18-11-1975 18-11-1975 02-06-1980 17-11-1975 02-05-1978
EP 0005658 A	28-11-1979	FR 2424253 A	23-11-1979
US 5190741 A	02-03-1993	FR 2642972 A AT 95693 T AU 5191390 A DE 69003937 D DE 69003937 T EP 0458886 A WO 9009170 A JP 2846459 B JP 4506057 T	17-08-1990 15-10-1993 05-09-1990 18-11-1993 05-05-1994 04-12-1991 23-08-1990 13-01-1999 22-10-1992
US 5432172 A	11-07-1995	US 5278168 A AU 4995793 A WO 9403433 A	11-01-1994 03-03-1994 17-02-1994
EP 0444924 A	04-09-1991	JP 2871811 B JP 3275673 A DE 69115954 D DE 69115954 T US 5312625 A	17-03-1999 06-12-1991 15-02-1996 23-05-1996 17-05-1994
WO 9703951 A	06-02-1997	AU 708306 B AU 6469696 A CA 2227466 A CN 1197450 A, B EP 0854863 A HU 9900911 A JP 11509548 T ZA 9606256 A	29-07-1999 18-02-1997 06-02-1997 28-10-1998 29-07-1998 28-07-1999 24-08-1999 25-04-1997
EP 0441333 A	14-08-1991	JP 1869131 C JP 3232817 A JP 5079646 B DE 69101931 D DE 69101931 T US 5118508 A	06-09-1994 16-10-1991 04-11-1993 16-06-1994 10-11-1994 02-06-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10463

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB 1530931	A	01-11-1978	NONE		
US 4199590	A	22-04-1980	GB	1573066 A	13-08-1980
GB 1500973	A	15-02-1978	DE	2423897 A	27-11-1975
			AT	342594 B	10-04-1978
			AT	4077 A	15-08-1977
			AT	342591 B	10-04-1978
			AT	310275 A	15-08-1977
			AU	8119575 A	18-11-1976
			BE	829140 A	17-11-1975
			CH	614704 A	14-12-1979
			CH	613445 A	28-09-1979
			DK	213675 A	17-11-1975
			ES	437080 A	01-02-1977
			ES	441383 A	01-04-1977
			FI	751317 A,B,	17-11-1975
			FR	2270877 A	12-12-1975
			JP	50160281 A	25-12-1975
			NL	7505710 A	18-11-1975
			NO	751724 A,B,	18-11-1975
			SE	416129 B	01-12-1980
			SE	7505587 A	17-11-1975
			US	4069331 A	17-01-1978
US 4073790	A	14-02-1978	GB	1459506 A	22-12-1976
			ZA	7504726 A	30-06-1976
			BE	825458 A	12-08-1975
			CA	1046065 A	09-01-1979
			CH	613191 A	14-09-1979
			CH	615914 A	29-02-1980
			CH	612937 A	31-08-1979
			DE	2505500 A	21-08-1975
			FR	2261008 A	12-09-1975
			HK	57881 A	04-12-1981
			IE	40632 B	18-07-1979
			IN	140599 A	04-12-1976
			JP	1308844 C	26-03-1986
			JP	50116480 A	11-09-1975
			JP	60031825 B	24-07-1985
			NL	7501913 A	20-08-1975
GB 1393979	A	14-05-1975	US	3992389 A	16-11-1976
EP 1024130	A	02-08-2000	AU	9282498 A	03-05-1999
			CN	1276778 T	13-12-2000
			WO	9919291 A	22-04-1999
JP 11071350	A	16-03-1999	NONE		
US 5747485	A	05-05-1998	NONE		
WO 9811128	A	19-03-1998	DE	19636623 A	12-03-1998
			DE	19720011 A	19-11-1998
			AU	721035 B	22-06-2000
			AU	4119697 A	02-04-1998
			BG	103250 A	31-05-2000
			BR	9712023 A	31-08-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/10463

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811128 A		CN 1230196 A	29-09-1999
		CZ 9900823 A	16-06-1999
		EP 0927192 A	07-07-1999
		HR 970481 A	31-08-1998
		JP 2000505100 T	25-04-2000
		NO 991130 A	05-05-1999
		PL 331989 A	16-08-1999
		SK 29799 A	13-03-2000
		TR 9900537 T	21-07-1999
		HU 9904501 A	28-04-2000
US 5508306 A	16-04-1996	US 5403847 A	04-04-1995
		AU 7684894 A	27-03-1995
		WO 9507075 A	16-03-1995
		AU 680457 B	31-07-1997
		AU 5602994 A	08-06-1994
		CA 2148839 A	26-05-1994
		EP 0667769 A	23-08-1995
		JP 8506800 T	23-07-1996
		WO 9410989 A	26-05-1994
		US 5578611 A	26-11-1996
		US 6015819 A	18-01-2000
		US 5780485 A	14-07-1998
		ZA 9308510 A	02-08-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10463

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/04 C07D471/04 C07D495/04 C07D409/14 C07D417/04
C07D401/14 C07D211/58 C07D205/085 A61K31/4523 A61K31/454
A61K31/4545 A61P9/14 A61P11/06 A61P37/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 018 823 A (SCHWAN THOMAS J) 19. April 1977 (1977-04-19) Spalte 1 -Spalte 2; Anspruch 1 ---	1,7,8
X	GB 1 503 551 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 15. März 1978 (1978-03-15) Ansprüche 1,5,32 ---	1,7,8
X	EP 0 005 658 A (BRUN LAB SA LE) 28. November 1979 (1979-11-28) Seite 22, Zeilen 8, 9, Nr. 217 ---	1
X	US 5 190 741 A (MEYNIEL GASTON ET AL) 2. März 1993 (1993-03-02) Spalte 3, Formel II; Spalte 5, Tabelle, Derivat D; Anspruch 1 --- -/--	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/04/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In ionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10463

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 //(C07D471/04,239:00,221:00),(C07D495/04,333:00,239:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 432 172 A (SPECTOR ILAN ET AL) 11. Juli 1995 (1995-07-11) Spalte 15, Zeile 1 - Zeile 10 ---	1
X	EP 0 444 924 A (SUNTORY LTD) 4. September 1991 (1991-09-04) Beispiel 11 ---	1
X	WO 97 03951 A (HEMMI MITSUE & HF; HEMMI YUSUKE & HM (JP); FUKAMI NAOKI (JP); IMAI) 6. Februar 1997 (1997-02-06) Seite 35, Prep.9; Seite 43, Prep.28; Seite 45, Prep.34; Seite 66, Prep.61,62,63; Seite 67, Prep.65,68; Seite 68, Prep.72 --- -/--	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 441 333 A (SHOWA PHARM CHEM IND) 14. August 1991 (1991-08-14) Seite 3, Formel (I) in Verbindung mit Seite 4, "timiperone" und "benperidol" ----	1
X	GB 1 530 931 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 1. November 1978 (1978-11-01) Seite 2, Zeile 3 ----	1
X	US 4 199 590 A (WARD TERENCE J) 22. April 1980 (1980-04-22) Spalte 5, Zeile 26 - Zeile 27 ----	1
X	GB 1 500 973 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 15. Februar 1978 (1978-02-15) Seite 2, Formel (IV) ----	1
X	US 4 073 790 A (ARCHIBALD JOHN LEHEUP ET AL) 14. Februar 1978 (1978-02-14) Spalte 8, Formel (II) und Definitionen für Ar und R in der Tabelle ----	1
X	GB 1 393 979 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 14. Mai 1975 (1975-05-14) Seite 2, Zeile 102 - Zeile 103 ----	1
P,X	EP 1 024 130 A (ASAHI CHEMICAL IND) 2. August 2000 (2000-08-02) Seite 39, Beispiel 55 - & WO 99 19291 A 22. April 1999 (1999-04-22) ----	1
X	- & WO 99 19291 A 22. April 1999 (1999-04-22) ----	1
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 08, 30. Juni 1999 (1999-06-30) & JP 11 071350 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 16. März 1999 (1999-03-16) Zusammenfassung ----	1,10
Y	US 5 747 485 A (DOHERTY JAMES ET AL) 5. Mai 1998 (1998-05-05) Anspruch 1 ----	1,10
A	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG; ENTZEROTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 173, Zeile 5 -Seite 176, Zeile 8 Seite 180 -Seite 197 Ansprüche 1,7-10 ----	1,7-11
A	US 5 508 306 A (CHIU GEORGE ET AL) 16. April 1996 (1996-04-16) Spalte 5, erste Formel Abbildung 1 -----	1

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-4 (sowie diejenigen Teile der Ansprüche 7-12, die Ansprüche 1-4 betreffen) beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen nur ein kleiner Anteil als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die sich auf Verbindungen beziehen, die durch die Beispiele 1-16 (laufende Nrn. 1-184) sowie durch die Seiten 83 bis 92 gestützt sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10463

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4018823	A	19-04-1977	KEINE		

GB 1503551	A	15-03-1978	DE	2423896 A	27-11-1975
			AT	343673 B	12-06-1978
			AT	310375 A	15-10-1977
			AU	8119675 A	18-11-1976
			BE	829139 A	17-11-1975
			CH	613448 A	28-09-1979
			DK	213575 A	17-11-1975
			ES	437081 A	16-01-1977
			ES	441439 A	01-03-1977
			FI	751333 A, B,	17-11-1975
			FR	2270876 A	12-12-1975
			JP	50160280 A	25-12-1975
			NL	7505711 A	18-11-1975
			NO	751725 A, B,	18-11-1975
			SE	413504 B	02-06-1980
			SE	7505586 A	17-11-1975
			US	4087531 A	02-05-1978

EP 0005658	A	28-11-1979	FR	2424253 A	23-11-1979

US 5190741	A	02-03-1993	FR	2642972 A	17-08-1990
			AT	95693 T	15-10-1993
			AU	5191390 A	05-09-1990
			DE	69003937 D	18-11-1993
			DE	69003937 T	05-05-1994
			EP	0458886 A	04-12-1991
			WO	9009170 A	23-08-1990
			JP	2846459 B	13-01-1999
			JP	4506057 T	22-10-1992

US 5432172	A	11-07-1995	US	5278168 A	11-01-1994
			AU	4995793 A	03-03-1994
			WO	9403433 A	17-02-1994

EP 0444924	A	04-09-1991	JP	2871811 B	17-03-1999
			JP	3275673 A	06-12-1991
			DE	69115954 D	15-02-1996
			DE	69115954 T	23-05-1996
			US	5312625 A	17-05-1994

WO 9703951	A	06-02-1997	AU	708306 B	29-07-1999
			AU	6469696 A	18-02-1997
			CA	2227466 A	06-02-1997
			CN	1197450 A, B	28-10-1998
			EP	0854863 A	29-07-1998
			HU	9900911 A	28-07-1999
			JP	11509548 T	24-08-1999
			ZA	9606256 A	25-04-1997

EP 0441333	A	14-08-1991	JP	1869131 C	06-09-1994
			JP	3232817 A	16-10-1991
			JP	5079646 B	04-11-1993
			DE	69101931 D	16-06-1994
			DE	69101931 T	10-11-1994
			US	5118508 A	02-06-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10463

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB 1530931	A	01-11-1978	KEINE		
US 4199590	A	22-04-1980	GB	1573066 A	13-08-1980
GB 1500973	A	15-02-1978	DE	2423897 A	27-11-1975
			AT	342594 B	10-04-1978
			AT	4077 A	15-08-1977
			AT	342591 B	10-04-1978
			AT	310275 A	15-08-1977
			AU	8119575 A	18-11-1976
			BE	829140 A	17-11-1975
			CH	614704 A	14-12-1979
			CH	613445 A	28-09-1979
			DK	213675 A	17-11-1975
			ES	437080 A	01-02-1977
			ES	441383 A	01-04-1977
			FI	751317 A,B,	17-11-1975
			FR	2270877 A	12-12-1975
			JP	50160281 A	25-12-1975
			NL	7505710 A	18-11-1975
			NO	751724 A,B,	18-11-1975
			SE	416129 B	01-12-1980
			SE	7505587 A	17-11-1975
			US	4069331 A	17-01-1978
US 4073790	A	14-02-1978	GB	1459506 A	22-12-1976
			ZA	7504726 A	30-06-1976
			BE	825458 A	12-08-1975
			CA	1046065 A	09-01-1979
			CH	613191 A	14-09-1979
			CH	615914 A	29-02-1980
			CH	612937 A	31-08-1979
			DE	2505500 A	21-08-1975
			FR	2261008 A	12-09-1975
			HK	57881 A	04-12-1981
			IE	40632 B	18-07-1979
			IN	140599 A	04-12-1976
			JP	1308844 C	26-03-1986
			JP	50116480 A	11-09-1975
			JP	60031825 B	24-07-1985
			NL	7501913 A	20-08-1975
GB 1393979	A	14-05-1975	US	3992389 A	16-11-1976
EP 1024130	A	02-08-2000	AU	9282498 A	03-05-1999
			CN	1276778 T	13-12-2000
			WO	9919291 A	22-04-1999
JP 11071350	A	16-03-1999	KEINE		
US 5747485	A	05-05-1998	KEINE		
WO 9811128	A	19-03-1998	DE	19636623 A	12-03-1998
			DE	19720011 A	19-11-1998
			AU	721035 B	22-06-2000
			AU	4119697 A	02-04-1998
			BG	103250 A	31-05-2000
			BR	9712023 A	31-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10463

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811128 A		CN 1230196 A	29-09-1999
		CZ 9900823 A	16-06-1999
		EP 0927192 A	07-07-1999
		HR 970481 A	31-08-1998
		JP 2000505100 T	25-04-2000
		NO 991130 A	05-05-1999
		PL 331989 A	16-08-1999
		SK 29799 A	13-03-2000
		TR 9900537 T	21-07-1999
		HU 9904501 A	28-04-2000
US 5508306 A	16-04-1996	US 5403847 A	04-04-1995
		AU 7684894 A	27-03-1995
		WO 9507075 A	16-03-1995
		AU 680457 B	31-07-1997
		AU 5602994 A	08-06-1994
		CA 2148839 A	26-05-1994
		EP 0667769 A	23-08-1995
		JP 8506800 T	23-07-1996
		WO 9410989 A	26-05-1994
		US 5578611 A	26-11-1996
		US 6015819 A	18-01-2000
		US 5780485 A	14-07-1998
		ZA 9308510 A	02-08-1994